FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

N° 229

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

DESLANDES, Pierre, Gilbert, Gaston

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 11 Mai 1942, à Genneteil (M.-&-L.).

Présentée et soutenue publiquement le

LA LISTÉRIOSE NEURO-MÉNINGÉE DE L'ADULTE.

Président : Mr. M. DEPARIS, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

DESLANDES, Pierre, Gilbert, Gaston

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 11 Mai 1942, à Genneteil (M.-&-L.).

Présentée et soutenue publiquement le

LA LISTÉRIOSE NEURO-MÉNINGÉE DE L'ADULTE.

Président : Mr. M. DEPARIS, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRE (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.), LELONG (M.), LEVY (Melle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON
2me ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

PROFESSEURS :

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
–	HUARD (P.)
– à titre personnel	CABROL (Ch.)
– – –	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
– à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
– – –	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
– –	DESGREZ (P.)
– –	POLONOVSKI (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
– à titre personnel	CARTIER (P.)
– – –	DREYFUS (J.-Cl.)

MM.

Biologie médicale, à titre personnel	BOURLIERE (F.)
- - - -	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DJOURNO (A.)
- -	DOGNON (A.)
- à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
- - -	GOUGEROT (L.)
- - -	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
- -	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
- à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
- à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	MALMEJAC (J.)
-	PARROT (J.)
- à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1°- MEDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
- -	BRICAIRE (H.)

MM.

Pathologie médicale	CORNET (A.)
- -	HOUSSET (E.)
- -	LAROCHE (Cl.)
- à titre personnel	AZERAD (E.)
- - -	BOUR (H.)
- - -	BROCARD (H.)
- - -	CAROLI (J.)
- - -	FACQUET (J.)
- - -	LAMBLING (A.)
- - -	LAUNAY (Cl.)
- - -	PAYET (M.)
- - -	PERRAULT (M.)
- - -	SIGUIER (F.)
- - -	WORMS (R.)
- - -	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutiques générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
- - (Broussais)	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
- à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
- à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
- à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)

MM.

Clinique des maladies du sang
à titre personnel (hématol.) ANDRE (R.)
- - - - BOUSSER (J.)
- - - - DREYFUS (B.)

Cliniques médicales
(Bicêtre DEPARIS (M.)
(Broussais MILLIEZ (P.)
(Cochin PEQUIGNOT (H.)
(Hôtel-Dieu BARIETY (M.)
(Pitié DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine BOUDIN (G.)
(- CONTE (M.)
(- KOURILSKY (R.)

Clinique médicale propédeutique
(Broussais) JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale
(Saint-Antoine) LEMAIRE (A.)
Clinique et séméiologie médicales
(Antoine-Chantin) DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière) BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié) RAMBERT (P.)
- - (Rothschild) WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat) DEBRAY (Ch.)
- à titre personnel GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques
(Hôtel-Dieu) DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker) HAMBURGER (J.)
- à titre personnel RICHET (G.)
- - - CROSNIER (J.)
Clinique de génétique médicale
(Enfants-Malades) ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants
(Enfants-Malades) MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau) BRISSAUD (H.)
- à titre personnel LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) THIEFFRY (S.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) LAPLANE (R.)
à titre personnel POLONOVSKI (Cl.)

MM.

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..... BROUET (G.)
- à titre personnel ..... KREIS (B.)
- - - ..... MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice ..... GROSSIORD (A.)
Electroradiologie ..... LEDOUX-LEBARD (M.)
- ..... LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale ..... DESGREZ (H.)
- à titre personnel ..... FISCHGOLD (H.)
- - - ..... TUBIANA (M.)
- - - ..... CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière) ..... SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal) ..... GAULTIER (M.)

2°- CHIRURGIE

Anesthésiologie ..... VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale ..... LAURENCE (G.)
- - ..... KUSS (R.)
- - ..... N...
- à titre personnel ..... RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales ..... MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale ..... MONSAINGEON (A.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy) ..... DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H.)
- à titre personnel ..... BREHANT (J.)

Cliniques chirurgicales :
- Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.-L.)
- - ..... BAUMANN (J.)
- Cochin ..... LEGER (L.)
- Hôtel-Dieu ..... PATEL (J.)
- Saint-Antoine ..... GOSSET (J.)
- Salpêtrière ..... SICARD (A.)
- Tenon ..... OLIVIER (Cl.)

MM.

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
- - (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
- - (Foch)	PADOVANI (P.)
- - (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
- à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec)	MATHEY (J.)
- à titre personnel	GAUDARD D'ALLAINES (Cl.de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
- (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
- à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)
- - (Hôtel-Dieu)	OFFRET G.
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)

	MM.
Biochimie médicale	(CARTIER (P.) (GONNARD (P.) (NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	(BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	(BLANCHER (G.) (CORRE-HURST (Mme
Médecine légale	(CECCAL (P.) (HADENGUE (A.) (FOURNIER (E.)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	(COURSAGET (J.) (GREMY (F.) (PELLERIN (P.)
Physiologie	(DURAND (J.) (GIRARD (Fr.) (HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. - PROFESSEURS ASSOCIES

	MM.
Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)

Conseiller administratif ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, / Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine ..... M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs ..... Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Bibliothécaires ..... Mme CONTET (J.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur M. DEPARIS

Médecin des Hôpitaux

Professeur de Clinique médicale
à l'Hôpital de Bicêtre

Il a bien voulu accepter la présidence de notre thèse ;

Qu'il veuille bien recevoir l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur A. SARRAZIN

Médecin des Hôpitaux

Qu'il veuille bien croire à la reconnaissance que nous lui devons pour la compréhension qu'il a montrée à notre égard.

A Monsieur le Docteur J.M. LE BOZEC

Chef de Service à l'Hôpital de Mantes-la-Jolie

Qui nous a procuré le sujet de cette thèse, et pour le remercier de l'enseignement qu'il nous a prodigué pendant les dix-huit mois où nous fûmes interne dans son service.

A Monsieur le Docteur H. MOLINIER

Médecin-Assistant à l'Hôpital de Mantes-la-Jolie

Qui nous a guidé dans l'élaboration de cette thèse, et pour qu'il se souvienne de l'amitié que nous lui témoignons.

et

A Monsieur le Docteur J. BRIZARD

Médecin-chef de Laboratoire
à l'Hôpital de Mantes-la-Jolie

Pour le remercier de l'importante contribution qu'il apporta à ce travail.

A Monsieur le Docteur J. COLBERT

Ancien Chef de Clinique
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin-chef à l'Etablissement Hélio-marin
de la Ville de Paris, à Hendaye

Pour le remercier de nous
avoir supporté pendant un an
comme interne dans son service
et nous avoir fait connaître
les beautés du Pays Basque.

A Monsieur le Docteur P. DARDEL

Médecin-Assistant
à l'Etablissement hélio-marin d'Hendaye

Avec notre bon souvenir.

A NOS MAÎTRES D'EXTERNAT DES HÔPITAUX DE PARIS

- Monsieur le Professeur Agrégé Cl. HOUDARD
- Monsieur le Professeur PIERRE-BOURGEOIS
- Monsieur le Professeur F. LHERMITTE
- Monsieur le Professeur F.P. MERKLEN

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

ET A LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ANGERS

Votre enseignement clair et objectif a été, pour nous, très précieux.

Votre sollicitude est, pour nous, une profonde raison de reconnaissance et d'attachement.

LA LISTÉRIOSE NEURO-MÉNINGÉE DE L'ADULTE

(A PROPOS DE DEUX CAS)

INTRODUCTION

Dans le Service de Médecine générale du Docteur LE BOZEC, qui reçoit un jour sur deux tous les malades adultes admis à l'Hôpital de MANTES-LA-JOLIE, nous relevons 11 cas de méningite, pendant une période allant de Mars 1966 à Novembre 1968.

Ceux-ci se répartissent de la manière suivante:

- 5 méningites aiguës curables,
- 3 méningites tuberculeuses,
- 3 méningites purulentes, dont 2 furent attribuées à Listeria monocytogenes.

Nous n'enregistrons qu'un seul décès : celui d'une femme atteinte de méningite tuberculeuse admise à la phase comateuse, terminale.

Trouver deux cas de listériose chez onze méningitiques est surprenant et, bien que l'on ne puisse pas en tirer de conclusions statistiques, cette constatation nous a incité à étudier différents travaux concernant les méningites purulentes où la Listériose n'apparaît pas au rang qu'elle mériterait.

Ainsi, LUTZ A. et coll., de Strasbourg, ne retrouvent aucun cas de listériose sur 309 méningites purulentes.

BURDIN J.C. et coll. n'en relèvent que 4 sur les 260 étudiées.

EIGLER J.O. et coll., aux U.S.A., ont publié

294 observations de méningites suppurées, parmi lesquelles ils ne signalent aucun cas dû à Listeria monocytogenes. Il est permis d'imaginer que, parmi les 57 germes non identifiés, devaient se cacher quelques listérioses.

Il en est de même avec RAPIN M. et coll. qui, en 1964, classent 112 cas et dénombrent 23 causes non découvertes.

MOZZICONACCI et GIRARD F., dans leur importante étude de 227 cas de méningite purulente chez l'enfant, n'en ont relevé aucun dû à Listeria monocytogenes.

Bref, voilà 1.202 méningites purulentes et seulement 4 dues à Listeria monocytogenes.

Ces faits sont troublants et nous pensons que Listeria monocytogenes est une cause de méningite beaucoup plus fréquente qu'il ne l'a été dit. Seule, la recherche systématique dans le sang et surtout dans le liquide céphalo-rachidien, devant toute méningite, d'un bacille Gram positif, permettrait de ne plus le classer parmi les germes exceptionnels ou "non identifiés".

Le tableau clinique des deux observations que nous allons présenter ne permet, en aucun cas, de soupçonner l'identité du germe en cause. Seule, la perspicacité du Médecin-Chef du Laboratoire de l'Hôpital de Mantes-la-Jolie, le Docteur J. BRIZARD, a permis un diagnostic de certitude chez deux de nos méningites purulentes qui auraient pu rester à "germe non identifié".

S'il est permis à un médecin de ne pas penser à une Listériose devant un malade atteint d'une méningite, ce serait une erreur pour un bactériologiste d'ignorer Listeria monocytogenes devant un bacille Gram positif, et a fortiori si ce germe a été isolé d'un liquide céphalo-rachidien.

HISTORIQUE

Affection de connaissance relativement récente, l'histoire de la Listériose remonte au début du siècle.

En 1911, le bactériologiste suédois HULPHERS isole des hémocultures d'un lapin un bacille Gram positif, auquel il donne le nom de "Bacillus hepatis" en raison des lésions hépatiques découvertes à l'autopsie.

Six ans plus tard, en 1917, ATKINSON décrit le premier cas de méningite purulente due au germe précédemment décrit par HULPHERS.

COTONI et DUMONT, en 1921, publient la deuxième observation d'une méningite aiguë qu'ils attribuent alors à un "bacille semblable à celui du rouget de porc", retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien de leur malade.

Ce n'est qu'après les travaux de Mary BARBER de 1939, que COTONI, en 1942, reprend sa souche et l'identifie à Listeria monocytogenes.

Dans une deuxième période, la Listériose a surtout été étudiée chez les animaux et se posent alors les premiers problèmes d'épidémiologie.

En 1926, les Anglais E.G.D. MURRAY, R.A. WEBB et M.B.R. SWANN subissent une mortalité importante dans leur animalerie de Cambridge (65 lapins et 13 cobayes). MURRAY isole le germe responsable du

liquide d'ascite et du sang d'une des lapines gravides; constatant, par ailleurs, la mononucléose sanguine et les foyers nécrotiques du foie, il dénomme ce bacille "Bacterium monocytogenes". Il arrive à reproduire la maladie par inoculation à d'autres animaux.

C'est chez les gerbilles sauvages qu'en Afrique du Sud, PIRIE décrit une affection en 1927, qui se caractérise anatomiquement par des lésions nécrotiques du foie. En hommage aux travaux de LISTER, il donne le nom de "Listerella hepatolytica" au germe responsable.

En 1929, le Danois NYFELDT retrouve, dans les hémocultures d'un malade atteint d'un syndrome mononucléosique typique, un bacille qu'il rend agent de la mononucléose infectieuse et qu'il dénomme "Bacterium monocytogenes hominis". Les travaux de LEPINE et SAUTER faits sur le singe permirent d'infirmer cette constatation de NYFELDT et d'attribuer la mononucléose infectieuse à un virus.

GILL, en 1931, croit trouver un nouveau germe responsable d'une encéphalite chez le mouton et le baptise "Listerella ovis".

En 1939, au IIIe Congrès international de Microbiologie de New-York, l'accord se fait sur l'identicité de "tous ces germes" et sur la dénomination de "Listeria monocytogenes".

Depuis 1945, c'est surtout grâce aux travaux des Allemands (POTEL, VON REISS et SEELIGER, sans lesquels nos connaissances sur les Listérioses ne seraient pas ce qu'elles sont) que les observations se multiplient. SEELIGER regroupe une vingtaine de cas dans la littérature.

HARVIER, LAVERGNE et CLAISSE, en 1943, publient le troisième cas français de méningite à Listeria monocytogenes, auquel s'ajoutent les trois observations de R. MARTIN et B. SUREAU, en 1947, 1950 et 1951.

SEELIGER et LINZENMEIER en font le germe responsable de la Granulomatosis infanseptica, découverte dès 1949 par VON REISS, POTEL et KREBS.

Le germe est, depuis, de plus en plus facilement identifié et il est alors rendu responsable des manifestations néo-natales et gravidiques grâce aux travaux de SADAILLON, de COULOMBIER (Thèse de 1955), de BRET (1956) et de bien d'autres, parmi lesquels il faut citer PENEAU, ENJALBERT, SOHIER, RAVAULT et, à l'étranger, STANLEY et GUDKOWA.

Depuis 1960, les observations sont de plus en plus nombreuses, à tel point que certains auteurs parlent d'une recrudescence des Listérioses. Aucun argument ne permet d'affirmer cette position et, seule, la meilleure connaissance de cette affection, par les vétérinaires, par les médecins généralistes, par les accoucheurs et les pédiatres et, surtout, par les bactériologistes, permet d'expliquer largement la diffusion actuelle de l'intérêt que l'on porte à Listeria monocytogenes.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Monsieur Pierre SER..., âgé de 54 ans, technicien en déplacement, habitant la Côte-d'Or, est adressé par son médecin traitant, le 27 Février 1967, dans le Service du Docteur LE BOZEC, à l'Hôpital de Mantes. Cet homme, jusque là en bonne santé apparente, se plaint d'un syndrome méningé ayant débuté brutalement la veille.

A son admission, le malade, très obnubilé, geignant, photophobique, polyalgique, répond très mal aux questions. Cependant, il est noté une céphalée diffuse, intense, avec arthralgies et myalgies prédominant aux membres inférieurs, avec une température à 39°9 et un pouls dissocié à 88/minute.

L'examen clinique met en évidence la raideur méningée : les signes de Kernig et de Brudzinski, ainsi que la raideur de la nuque sont évidents.

Nous retenons l'absence de vomissements et de constipation.

Le reste de l'examen neurologique est normal et, en particulier, il n'existe aucun déficit moteur ou sensitif, autant que l'on puisse en juger sur ce malade qui est polyalgique et à qui nous ne voulons pas imposer un long examen pénible, dans de telles circonstances.

Quelques signes négatifs sont notés : pas d'herpès, pas de lésion cutanée, pas de splénomégalie, pas de signes pulmonaires en foyer.

A l'issue de cet examen clinique, nous concluons à un syndrome méningé fébrile, d'apparition brutale, sans signe prémonitoire et sans signe d'accompagnement.

Dès lors, nous demandons quelques examens complémentaires :

Le fond d'oeil, pratiqué avant la ponction lombaire, laisse voir que la papille droite a des bords peu nets, avec des veines dilatées, sans excavation, et la papille gauche est, elle, normale. Il n'y a pas d'hémorragie rétinienne.

La ponction lombaire permet d'obtenir un liquide céphalo-rachidien trouble, un peu hypertendu et, avant de retirer l'aiguille, l'on injecte 10 mg de Framycétine.

Bientôt, nous parviennent les données biologiques concernant ce liquide, avec :

- du point de vue chimique, une albuminorachie supérieure à 0,70 g, une glycorachie à 0,70 g, et des chlorures à 6,50 g par litre(donc diminués) ;

- du point de vue cytologique, par mm3, 48 hématies, 160 leucocytes dont 76 % de polynucléaires et 24 % de lymphocytes.

Il n'y a pas de germe à l'examen direct et les cultures sont en cours, ensemencées sur milieux de gélose au sang et de Loeffler.

Les autres données biologiques sont :

- Vitesse de sédimentation : 35 - 61.

- Numération-formule sanguine : 5.300.000 globules rouges par mm3, avec 100 % d'hémoglobine, soit une valeur globulaire à 0,94.

12.400 globules blancs par mm3, dont :
91 % de polynucléaires neutrophiles,
7 % de lymphocytes,
2 % de monocytes.

- Une hyperazotémie à 0,60 g par litre, chiffre élevé dans l'absolu, mais qui ne nous inquiète pas, chez ce malade fébrile et qui ne s'alimente pas.

La glycémie, à 1,55 g par litre, permet d'expliquer une glycorachie un peu élevée.

La cuti-réaction à la tuberculine est positive.

Les hémocultures aérobies et anaérobies sont restées stériles.

Naturellement, en présence de ce malade ayant une méningite purulente, un traitement antibiotique par voie générale est institué ; il comprend, en perfusion intra-veineuse continue :

- Pénicilline ..... 10 millions
- Colistine ..... 6 millions
- Méthicilline ..... 5 grammes
- Hémisuccinate de chloramphénicol : 2 g par jour.

L'évolution est émaillée de quelques incidents:

Le syndrome méningé persiste identique à lui-même plusieurs jours, alors que la température demeure oscillante, entre 39 et 40°, pour ne baisser que progressivement ; l'apyrexie n'est obtenue que vers le dixième jour.

La dissociation température-pouls reste très nette pendant la période fébrile. C'est ainsi qu'au 4me jour, l'on note : fièvre à 40° et pouls à 60/minute.

La surveillance de l'évolution n'est pas seulement faite sur le plan clinique, mais aussi sur le plan biologique : les ponctions lombaires sont régu-

lièrement pratiquée, et le Tableau N° 1 permet de voir que ce n'est qu'au 43e jour que le liquide céphalo-rachidien peut être considéré comme normal, bien que l'albuminorachie soit toujours élevée.

Au 5me jour, les conclusions de l'étude bactériologique du germe nous parviennent :
Il s'agit de Listeria monocytogenes et le test d'Anton est positif.

L'étude de l'action des différents antibiotiques précise sa sensibilité in vitro, vis-à-vis de la Pénicilline, l'Oxacilline, la Méthicilline, la Streptomycine, la Kanamycine, le Chloramphénicol, la Terramycine, la Rovamycine, la Novobiocine, la Colistine, la Pyostacine, la Staphylomycine et la Rifocine.

Il n'y a donc aucune modification à apporter à la thérapeutique antibiotique instaurée après la pratique de la première rachicentèse.

L'enquête épidémiologique que nous faisons à cette période est négative ; l'on ne retrouve aucun contact, même de courte durée, avec un animal sauvage ou domestique, dans les quinze jours précédents, chez cet agent technicien.

Au 16me jour d'hospitalisation, alors que le malade ne se lève pas et qu'il ne reçoit, hélas ! aucun soin par un kinésithérapeute, apparaît une phlébite superficielle de la jambe droite. Il s'agit d'un cordon veineux dur et douloureux au niveau du mollet, avec augmentation de la chaleur locale à ce niveau. Cet incident, dès sa découverte, entraîne une thérapeutique anticoagulante par héparine (400 mg en perfusion I.V., pendant deux jours) et simultanément par Sintrom dont la dose efficace, maintenant un taux de prothrombine entre 25 et 40 %, a été poursuivie jusqu'à la sortie du malade.

Les résultats des autres hémocultures pratiquées pendant la période fébrile initiale reviennent

négatifs.

Nous ne décelons aucune complication urinaire ou neurologique.

Un électro-encéphalogramme, fait le 38me jour, enregistre un "tracé altéré dans son ensemble, compatible avec la méningite récente, sans image de souffrance cérébrale spécifique ou localisée".

Au 30me jour, il n'existe plus aucun signe biologique infectieux (la vitesse de sédimentation et la numération-formule sanguine sont normales).

Dès le 8me jour, les papilles sont normales, à l'examen du fond d'oeil. Voici le compte rendu du spécialiste : "Les papilles ne sont plus du tout floues ; les veines sont encore peut-être dilatées, mais la pression de l'artère centrale de la rétine est très basse".

Du point de vue thérapeutique :

- la Colistine est arrêtée le 30me jour ;

-la Pénicilline, la Méthicilline et l'hémi-succinate de Chloramphénicol ne sont arrêtés que le 48me jour.

o o

Le malade sort, après 54 jours d'hospitalisation. Il est revu dans le service un mois plus tard: il est en parfaite santé, sans aucune séquelle cliniquement décelable.

TABLEAU N° 1 - Monsieur Pierre SER..., 54 ans.

			27/2/1968	2/3/1968	10/3/1968	24/3/1968	10/4/1968
			1er jour	5me jour	13me jour	27me jour	43me jour
CHIMIE		Albumine	> 0,70 g	> 0,70 g	> 0,70 g	0,10 g	0,70 g
		Sucre	0,70	0,37	0,55	0,60	0,55
		Chlorures	6,50	6,90	7,05	6,75	7,50
CYTOLOGIE		Cellules endothéliales	0	0	0	0	0
	Eléments blancs	Polynucléaires	160 76 %	190 10 %	58 2	18 8	2 0
		Lymphocytes	24 %	90 %	56	10	2
	Hématies		48	Nombreuses	++	-	-
Bactériologie			Listeria monocytogenes	0	0	0	0

OBSERVATION N° 2

Monsieur André GUI..., âgé de 63 ans, cultivateur dans les Yvelines, est adressé par son médecin traitant, le 17 Août 1968, dans le service du Docteur LE BOZEC, à l'Hôpital de Mantes-la-Jolie, pour un syndrome méningé fébrile.

Le passé de Monsieur G... n'est entaché d'aucun antécédent médical ou chirurgical.

La veille de son hospitalisation, il s'est plaint de céphalées diffuses et intenses, de nausées et d'un état subfébrile, qui sont apparus brutalement.

A son entrée, le malade est comateux et agité, geignant ; fuyant la lumière, il se couche en "chien de fusil".

Le sommeil disparaît, alors que s'installent constipation et vomissements.

La température est à 39°4 et le pouls est dissocié, à 80/minute.

L'examen clinique confirme un syndrome méningé déjà évident : la nuque est raide; les signes de Kernig et de Brudzinski, l'hyperesthésie cutanée sont indiscutables.

Aux membres inférieurs, l'irritation méningée se traduit par des réflexes ostéo-tendineux vifs, mais symétriques, et les réflexes cutanés plantaires indifférents.

Le reste de l'examen est normal : il n'y a pas de signe neurologique déficitaire moteur ; les examens cardio-vasculaire, pulmonaire, abdominal, génito-urinaire, cutané et oto-rhino-laryngologique n'apportent aucune précision quant à l'étiologie de ce syndrome méningé.

L'on est donc en présence d'un homme de 63 ans, sans antécédents pathologiques ni anciens, ni récents, qui souffre d'une méningite pure et isolée.

Dès lors, une ponction lombaire est de rigueur: avant celle-ci, l'examen du fond d'oeil est pratiqué: "Les papilles ont des bords flous mais visibles, et le spécialiste recommande la position couchée".

La rachicentèse permet de retirer un liquide céphalo-rachidien trouble et hypertendu, dont l'analyse biologique dénombre, par mm3 : 530 éléments blancs, constitués en grande majorité par des polynucléaires, 600 cellules endothéliales et 2 hématies, auxquels s'associent une forte hyperalbuminorachie supérieure à 0,70 g par litre, des chlorures abaissés à 6,55 g par litre et une glycorachie à 0,70 g par litre.

Une partie du prélèvement est ensemencée sur milieux de culture (gélose au sang et milieu de Loeffler). Il n'y a pas de germe, pas de B.K. à l'examen direct.

Les autres examens complémentaires apportent peu d'éléments. La vitesse de sédimentation est très peu accélérée (25 - 60). La numération globulaire et la formule leucocytaire comptent :

- 4.100.000 hématies par mm3, avec un taux d'hémoglobine à 78 %, ce qui donne une valeur globulaire à 0,96 ;

- 8.900 globules blancs, dont :

  . 79 % de polynucléaires neutrophiles,
  . 17 % de lymphocytes,
  . 4 % de monocytes.

Les taux d'urée et du glucose sanguins sont respectivement de 0,35 g et de 1 g par litre.

Les tests cutanés à la tuberculine ont peu de valeur diagnostique, chez cet homme de 63 ans : la cuti-réaction est négative, mais l'intradermo-réac-

tion à 10 unités est positive.

Un prélèvement de gorge, fait avant tout traitement et cultivé, révèle la présence d'un staphylocoque doré.

Les hémocultures sur milieux aérobies et anaérobies ne poussent pas.

La radiographie thoracique et l'électrocardiogramme sont normaux.

Dès le premier jour, une fois les prélèvements faits, nous instituons le traitement. Il consiste en une perfusion intra-veineuse d'un glucosé isotonique, vecteur de :

- 10.000.000 unités de Pénicilline,
- 2 grammes d'hémisuccinate de Chloramphénicol par jour,
- et la prise quotidienne de 4 grammes de Sulfadiazine.

Le cinquième jour de l'hospitalisation, les résultats des examens bactériologiques précisent le germe responsable : il s'agit de Listeria monocytogenes, identifié grâce à ses caractères morphologiques, chimiques, et à la positivité du test d'Anton.

L'antibiogramme précise sa sensibilité in vitro vis-à-vis des antibiotiques suivants : Pénicilline, Céphalotine, Streptomycine, Néomycine, Gentamycine, Chloramphénicol et Thiamphénicol, Oxytétracycline.

L'on remplace alors la Sulfadiazine par cinq grammes de Méthicilline en perfusion intra-veineuse (ajoutée à la Pénicilline et au Solnicol).

L'enquête épidémiologique est, là encore, navrante. Monsieur G... est cultivateur, mais, comme ses voisins, il ne possède aucun animal. Il est chasseur, mais à cette époque la chasse est fermée, et il affirme ne pas braconner !

L'évolution est, dans l'ensemble, favorable :

- Le syndrome méningé s'estompe en une quinzaine de jours : la température revient à la normale en neuf jours, tandis que les céphalées et la raideur de la nuque sont plus longs à disparaître. Le pouls reste dissocié tant que persiste la fièvre et revient à la normale lors de l'apyrexie.

- Du point de vue biologique, l'évolution est beaucoup plus longue. Le Tableau N° 2 groupe les résultats des examens du liquide céphalo-rachidien pratiqués pendant la surveillance de ce malade.

- Le séjour a été émaillé de quelques incidents : certains sont rattachés à la méningite, d'autres à la Listériose, et enfin d'autres au traitement.

Au 10me jour, une rétention urinaire, sans anomalie prostatique, nécessite la pose d'une sonde vésicale et entraîne une infection urinaire à Proteus mirabilis qui cède parfaitement à un traitement par Nitrohydroxyquinoléine (à raison de 0,30 g par jour pendant 9 jours), puis par Sulfaméthylthiodiazol (à raison de 0,60 g par jour pendant 12 jours).

La prescription d'un dérivé du Chloramphénicol nous implique la surveillance régulière des éléments sanguins, et l'on découvre, au 26me jour du traitement, une leucopénie à 2.500 mm3 (le malade a reçu en tout 52 grammes). L'arrêt de cet antibiotique (remplacé par 4 millions d'unités de Colistine en perfusion intra-veineuse) entraîne une réparation progressive du nombre des globules blancs.

Au cours de l'évolution, toujours sous traitement, le malade se plaint de troubles neurologiques des membres supérieurs : la main gauche est "engourdie" et ne répond que maladroitement aux incitations motrices. L'examen permet de préciser qu'il existe une diminution de la force musculaire distale, plus importante à gauche qu'à droite. Les muscles proxi-

maux sont normaux. L'examen neurologique ne révèle aucun trouble de la sensibilité dans le territoire des nerfs radial, cubital,à gauche et à droite. La face, les nerfs crâniens et les membres inférieurs sont normaux.

Il n'existe ni atteinte cérébelleuse, ni atteinte vestibulaire.

Un électro-encéphalogramme, au 52me jour de l'évolution, enregistre "un tracé altéré dans son ensemble en raison de sa basse fréquence, sans signe de localisation".

La parésie diminue peu à peu, sans avoir complètement régressé à la sortie du malade.

Le 25me jour, sans point d'appel clinique,des clochers thermiques, survenant volontiers en fin d'après-midi pendant 4-5 jours consécutifs, font penser à une septicémie, mais les hémocultures sont stériles, à une infection urinaire, mais l'examen cyto-bactériologique des urines est normal, à une pneumopathie, mais le cliché thoracique est inchangé.

Tout rentre dans l'ordre sans que le traitement ait été modifié.

o o

Nous avons autorisé une sortie peut-être prématurée chez ce malade, mais sous condition d'une surveillance médicale et biologique stricte, bien qu'au 70me jour il persiste une hyperalbuminorachie et un déficit moteur de la main gauche.

Le malade est revu le 28 Novembre 1968 (au 104me jour), en très bon état général ; les troubles neurologiques ont disparu et l'examen du liquide céphalo-rachidien est normal (hormis l'hyperalbuminorachie, sur laquelle nous reviendrons).

TABLEAU N° 2 - Monsieur GUI... André, 63 ans.

		17/8/68	18/8/68	22/8/68	5/9/68	19/9/68	30/9/68	8/10/68	28/11/68
		1er jour	2me jour	6me jour	20me jour	34me jour	45me jour	53me jour	104e jour
CHIMIE	Albumine	> 0,70	> 0,70	> 0,70	> 0,70	> 0,70	> 0,70	> 0,70	0,70
	Sucres	0,70	0,70	0,65	0,70	0,95	0,70	0,85	0,60
	Chlorures	6,55	6,25	6,55	7,35	7,40	7,15	7,55	7,35
CYTOLOGIE	C. endoth.	600	380	105	0	0	0	0	0
	Elém. bl. Polyn.	530 +++	210 50%	450 80 %	39 30 %	3 8	1 0	2 0	2 0
	Elém. bl. Lympho.	±	50%	20 %	70 %	3	1	2	2
Hématies		0	2	0	5	1	12	32	7
Bactériologie		Listeria monocyto-genes	+	0	0	0	0	0	0

ÉTUDE CLINIQUE

L'atteinte neuro-méningée est la manifestation la plus fréquente de l'infection listérienne. Elle survient aussi bien chez le nouveau-né que chez l'adulte ou le vieillard. D'après les statistiques, le sexe ne joue aucun rôle.

Tout le système nerveux central peut être touché et il est classique de diviser l'étude clinique en méningites, en méningo-encéphalites et en encéphalites. Nous verrons donc successivement ces trois formes.

o
o o

Les MENINGITES sans signe d'atteinte encéphalique posent des problèmes diagnostiques de difficultés plus ou moins importantes selon l'aspect du liquide céphalo-rachidien.

Le plus souvent, il s'agit d'une méningite purulente.

C'est le cas de nos deux malades qui présentaient un liquide franchement louche.

Après une période d'incubation dont la durée est difficilement déterminable et que les auteurs russes estiment qu'elle peut aller de 3 à 45 jours, le début est brutal ou progressif. Le plus souvent, c'est en 24-48 heures que se trouve réalisé le tableau complet ; plus rarement, la symptomatologie

reste bâtarde pendant 4-5 jours, ou plus. On comprend,que, dans ce dernier cas, le diagnostic retardé et le traitement différé assombrissent le pronostic. Le début est essentiellement marqué par de la fièvre, volontiers d'allure septicémique, et par des céphalées. Les vomissements sont beaucoup plus inconstants et font place à de simples nausées.

Cliniquement, à la phase d'état, se trouve réalisé le tableau d'une méningite aiguë associant un syndrome infectieux et un syndrome méningé sans signes neurologiques de localisation.

Les céphalées sont constantes. Vomissements et constipation peuvent manquer. Les myalgies diffuses sont bien banales chez les méningitiques. L'examen clinique, s'il découvre des signes d'irritation méningée, ne retrouve aucun signe neurologique déficitaire : il n'y a pas d'atteinte des nerfs crâniens, pas de troubles neuro-végétatifs, pas de paralysie des membres. Nous avons été frappé, chez nos deux malades, par l'importance de la dissociation pouls-température, notion bien classique dans les méningites, mais bien inconstante.

Le fond d'oeil est normal, ou ne découvre qu'un léger flou papillaire.

Bref, comme l'a dit en substance SEELIGER : la caractéristique principale des méningites listériennes, c'est que rien ne permet de les différencier des autres méningites aiguës.

Tout repose sur l'examen du liquide céphalo-rachidien et surtout sur son analyse bactériologique. S'il est louche ou franchement purulent d'emblée, comme c'est la règle, le germe sera recherché avec acharnement, mais nous verrons que ce n'est pas toujours le cas.

- Le nombre des cellules est très élevé : dans les observations que nous avons compulsées, les chiffres vont de 150 à 3.500 éléments par mm3.

- La formule est panachée : les cellules mononucléées sont représentées par des lymphocytes et des cellules généralement dénommées endothéliales ou monocytoïdes. La monocytose signalée par SEELIGER serait un signe précieux, mais elle est bien rarement retrouvée.

- Les anomalies chimiques du liquide ne sont pas moins importantes :

. L'albuminorachie est très élevée : l'on note des chiffres allant de 0,60 g par litre à 3,60 g par litre. Généralement, elle est de 1 à 2 grammes par litre.

. L'hypoglycorachie est considérée comme un signe important par les différents auteurs, et notamment par LAPEYSONNIE. La glycorachie était normale chez nos deux malades (L'hyperglycorachie de l'observation n° 1 s'explique par l'hyperglycémie à 1,55 gramme par litre). Quelques observations relatent même des chiffres supérieurs à 0,70 g par litre.

. Les chlorures sont en général normaux : pour ENJALBERT, HOOD et LUCHMANN, ils seraient assez souvent diminués.

- Les germes sont rares à l'examen direct, intra- ou extra-cellulaires : il faut donc attendre que les cultures poussent.

Du point de vue évolutif, il faut signaler la lenteur du retour à la normale du liquide céphalo-rachidien, malgré la guérison clinique ; les taux des cellules et de l'albuminorachie ne se normalisent parfois que plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Les autres examens complémentaires ne permettent aucune orientation diagnostique. L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est bien banale, chez un malade fébrile. On retrouve bien rarement la classique mononucléose sanguine (Notre malade n°2

avait cependant 4 % de monocytes pour 8.900 globules blancs, soit 356 par mm3).

Enfin, les hémocultures sont systématiques et retrouvent, dans un certain nombre de cas, des Listeria monocytogenes.

Si la forme purulente est l'expression qui est de loin la plus fréquente des méningites listériennes, celles-ci peuvent réaliser des méningites à liquide clair. On comprend d'emblée les problèmes diagnostiques qu'elles vont poser.

L'emploi d'une antibiothérapie abusive, devant un syndrome infectieux non étiqueté, est responsable d'un certain nombre de ces cas, tel que celui rapporté par VIC-DUPONT et coll. ; mais SEELIGER, LUCKMANN, WHITTY, entre autres, ont publié de véritables méningites lymphocytaires à Listeria monocytogenes, sans signaler de traitement antibiotique antérieur.

Le germe est très rarement retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien. Il peut néanmoins apparaître, ainsi qu'une leucocytose à prédominance de polynucléaires. Ceci s'explique par l'éclatement de micro-abcès et le passage de leur contenu dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Chez un malade en mauvais état général, volontiers taré, qui présente une méningite lymphocytaire avec hyperalbuminorachie et hypoglycorachie, l'on porte le diagnostic de méningite tuberculeuse. Le meilleur argument diagnostique est la persistance ou l'aggravation des troubles, malgré un traitement antituberculeux bien conduit.

De plus, l'association tuberculose-listériose a été signalée par de nombreux auteurs, notamment HOFFMANN et BOESE en 1955, TRUB et SAUER en 1955, LUCKMANN en 1957. Suivant le germe retrouvé (lorsqu'on a la chance d'en retrouver un), le malade est d'abord traité pour l'une ou l'autre affection ; mais le résultat est insuffisant, malgré une légère amélio-

ration attribuée à l'emploi de la Streptomycine, active sur le bacille de Koch et sur Listeria monocytogenes. Aussi, devant toute méningite, tuberculeuse ou listérienne, qui résiste à un traitement spécifique bien conduit, il faut penser à l'imbrication possible des deux et compléter l'antibiothérapie.

- Le liquide céphalo-rachidien peut être xantochromique (RAVAUT - KISSEL), voire franchement hémorragique. Le diagnostic peut être fait : d'abord, parce que l'on sait que tout liquide, même hémorragique, doit être cultivé et, de plus, l'absence de signes neurologiques, l'importance du syndrome infectieux permettent d'éliminer un accident vasculaire cérébral.

- Enfin, sur le plan évolutif, il faut signaler des formes "chroniques", des formes bénignes. C'est ainsi que l'on a relaté des cas de guérison à une époque où les antibiotiques n'existaient pas.

Les MENINGO-ENCEPHALITES se traduisent cliniquement par l'association d'une méningite et de signes neurologiques centraux. Elles sont extrêmement polymorphes, allant des formes septicémiques, gravissimes, avec localisations multiples, aux formes atténuées, voire même inapparentes.

Il est souvent difficile de faire la part des symptômes purement en rapport avec l'encéphalite de ceux qui sont secondaires à l'atteinte méningée.

Les méningo-encéphalites sont parfois précédées par un syndrome pseudo-grippal avec fièvre, frissons, céphalées, polyalgies et asthénie. En 2-3 jours, ou plus rapidement, le tableau se complète et comprend, à côté des signes méningés, des signes plus proprement encéphalitiques : coma plus ou moins profond, convulsions, et des déficits neurologiques. C'est le plus souvent l'atteinte des paires crânien-

nes :

- paralysie faciale uni ou bilatérale ;

- paralysie des nerfs oculo-moteurs (strabisme, diplopie, ptose de la paupière supérieure) ;

- atteinte du nerf auditif, surtout dans sa partie vestibulaire (nystagmus, vertiges, déviation des index, troubles de l'équilibre) ;

- atteinte des nerfs du carrefour aéro-digestif (dysphonie, dysphagie, anesthésie ou paralysie du voile du palais avec ses risques de fausse route).

Elles peuvent s'accompagner des troubles psychiques, tels que psychose maniaco-dépressive, hallucinations. La présence d'un syndrome infectieux impose la ponction lombaire qui permet de porter le diagnostic. Mais s'ils sont isolés, sans fièvre, sans atteinte neurologique, l'on comprend les gros problèmes diagnostiques qu'ils peuvent poser. Seuls, les examens sérologiques permettraient d'étiqueter ces formes psychiques pures, mais nous verrons combien ils sont infidèles et décevants.

La guérison des méningo-encéphalites listériennes est rare. Elle peut se faire sans séquelles, mais, chez l'adulte, elle peut se solder de troubles oculo-moteurs, de troubles du langage, de troubles de la mémoire, de troubles pseudo-bulbaires, et peut-être même, comme séquelle éloignée, la maladie de Parkinson. SEELIGER a décrit un cas de diabète insipide que l'on peut rattacher à une atteinte hypothalamo-hypophysaire.

L'ENCEPHALITE SUPPUREE LISTERIENNE est beaucoup plus rare que les formes précédentes. On n'en dénombre que quelques cas dans la littérature. ECK, en 1957, en rapporte 7 cas, puis BENAZET et SOHIER en 1957 et, plus récemment, en 1964, DUFY et coll. et ROBIN.

Il s'agit d'une encéphalite avec liquide céphalo-rachidien clair et aseptique, même s'il existe cliniquement une réaction méningée.

Le tableau clinique est assez bien stéréotypé. On peut individualiser trois phases successives :

- Le début est brutal, souvent en moins de 24 heures. Il est marqué par de la fièvre, sueurs abondantes, vomissements (en fait très inconstants) et des céphalées violentes, surtout frontales.

- Puis, apparaissent différentes atteintes des nerfs crâniens, tandis que la conscience reste normale. Par ordre de fréquence, ce sont les nerfs bulbo-protubérantiels qui viennent en tête (dysarthrie, dysphagie, etc..), puis les nerfs oculo-moteurs (strabisme, diplopie, ptosis) ; enfin, surviennent paralysie faciale et atteinte du trijumeau.

- Après cette période qui peut durer une semaine ou plus, le malade sombre dans le coma et meurt très rapidement tant sont importants le déséquilibre neuro-végétatif (troubles respiratoires, collapsus cardio-vasculaire) et les troubles hydro-électrolytiques.

L'examen du liquide céphalo-rachidien ne permet pas de découvrir le germe. L'albumine et les cellules sont augmentées.

DUFFY a eu un cas avec hémoculture positive, mais très souvent le diagnostic ne peut être fait que post-mortem.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Avant les thérapeutiques antibiotiques, les méningites listériennes entraînaient la mort à coup sûr, bien que quelques cas de listériose "chronique" aient été signalés.

En 1957, on parlait encore de plus de 50 % de décès pour les méningites. Actuellement, ce chiffre ne correspond plus à la réalité, grâce aux traitements que nous pouvons pratiquer : si les encéphalites restent redoutables, les méningites et les méningo-encéphalites guérissent dans environ 70 % des cas.

Quels sont donc les éléments de mauvais pronostic ?

En premier lieu, il faut insister sur le retard apporté au diagnostic et par là même au traitement. Même si le germe n'est pas immédiatement reconnu lors de l'examen optique du liquide céphalo-rachidien, il faut adapter à toute méningite purulente un traitement massif et polyvalent.

VIC-DUPONT et coll. et LAUMONIER ont démontré le rôle important de l'oedème cérébral dans les formes graves avec atteintes neurologiques multiples.

Le pronostic dépend en grande partie de l'atteinte viscérale, soit qu'elle est la conséquence de l'infection listérienne, soit qu'elle la précède et qu'elle la favorise.

L'atteinte polyviscérale est réalisée au maximum dans les états septicémiques : foie, rate, poumon et surrénales peuvent être touchés. L'on a publié des cas avec endocardite ou péricardite.

Tous les états de moindre résistance de l'organisme vis-à-vis des infections sont de mauvais pronostic. Ceci est d'ailleurs vrai pour toutes les agressions.

L'éthylisme est souvent retrouvé dans les différentes observations mortelles publiées dans la littérature, de même que la corticothérapie au long cours; mais dans ce cas, outre le traitement, il faut tenir compte des raisons pathologiques qui y ont poussé : hémopathies, néphropathies, etc...

Enfin, certains cas de collapsus cardio-vasculaires et de morts ne peuvent s'expliquer que par un choc de type "toxinique". La preuve n'a pas pu être faite.

Rappelons la lenteur du retour à la normale du liquide céphalo-rachidien.

Chez nos deux malades, nous n'avons pas eu tous ces problèmes. Cependant, quelques incidents ont émaillé l'évolution de la méningite listérienne de Monsieur GUI... (Obs. n° 2) :

- Au dixième jour, survient une rétention d'urines isolée. Nous n'avons nulle part, dans la littérature, retrouvé de tel fait rapporté.

Nous rattacherons volontiers cet incident à une atteinte supra-médullaire : en effet, il n'existait aucune anomalie de l'examen neurologique clinique évoquant une atteinte de type médullaire.

- Les paralysies distales des muscles de la main avec dysesthésies pouvaient être dues à la nitrohydroxyquinoléine, mais les atteintes neurologiques rapportées lors de la prise de cette drogue sont de type multinévritique des membres inférieurs et elles

régressent lors de l'arrêt du traitement. Nous serions plutôt enclin à penser qu'il s'agit là de paralysies tardives des membres : elles sont apparues à une période de pyrexie du malade, épisode que n'expliquait aucune rechute clinique ou biologique de la méningite, aucun nouveau foyer infectieux, aucune éruption cutanée ; et nous n'avons pas pratiqué de bilan virologique pour chercher une atteinte virale associée.

- Par contre, l'évolution très favorable de Monsieur SER... (Obs. n° 1) peut s'expliquer par la précocité du traitement (moins de 24 heures après le début des troubles). L'évolution de Monsieur GUI... (Obs. n° 2), plus longue, s'explique par le fait qu'il s'agissait d'emblée d'une méningo-encéphalite.

BACTÉRIOLOGIE

Le diagnostic de la Listériose repose sur les données de la bactériologie. Le diagnostic clinique est impossible, les données biologiques ne sont pas spécifiques et nous savons que l'étude sérologique est bien décevante.

Listeria monocytogenes est un petit bacille Gram positif qui fut découvert en 1911 par HULPHERS, dans les lésions nécrotiques du foie d'un lapin. Il fut "redécouvert" par MURRAY, WEBB et SWANN en 1926, chez des lapins et des cobayes atteints de mononucléose sanguine avec polyadénopathies et foyers de nécrose hépatique.

L'identité des diverses souches ne fut admise que peu à peu et l'accord ne s'est fait qu'en 1939 sur le nom de "Listeria monocytogenes". Cependant, en 1951, REISS, POTEL et KREBS rapportent 15 observations d'enfants mort-nés ou décédés dans les premiers jours avec présence de nodules miliaires disséminés dans les viscères ; ils nomment l'affection "Granulomatosis infanseptica" et POTEL en décrit l'agent pathogène, "Corynebacterium infansepticum". SEELIGER montrera bientôt qu'il s'agit de Listeria monocytogenes.

Dans un Traité récent de Bactériologie, il est écrit que les Listeria sont pathogènes surtout pour les animaux et qu'il n'existe pas plus de 30 cas de Listériose humaine actuellement connus !!! En fait, le germe a longtemps été méconnu et confondu avec divers bacilles Gram positif.

Cette méconnaissance prolongée pose le problème de la classification en bactériologie : ce problème apparaît d'abord mineur, puis il se révèle vite un outil indispensable de travail, puisque l'esprit est incapable d'une vision efficace du tout.

Il suffit de rappeler toutes les confusions qui sont nées jadis au sujet des Spherophorus funduliformis, et ce qui apparaît à l'évidence, c'est qu'en s'en tenant au "catalogue" qui pouvait être établi à ce moment, on obtenait quelque chose qui ne correspondait pas à une "classification", mais à un catalogue tout à fait arbitraire.

Les bactéries constituent le groupe des Protistes inférieurs, qui est de loin le plus vaste et le plus diversifié. Cette diversité s'exprime jusqu'à un point très limité par les différences de structure cellulaire, puisque la simplicité structurale de ces organismes restreint considérablement le nombre de catégories qui peuvent être établies sur la base d'attributs purement structuraux. Et le bactériologiste moderne est très peu un morphologiste, réduit essentiellement à la coloration de Gram, mais est devenu un physiologiste et un biochimiste de la vie microbienne.

"La plupart des bactéries ne peuvent être correctement définies qu'en établissant ce qu'elles font et non simplement ce à quoi elles ressemblent". (R.Y. STANIER, Professeur de Bactériologie à l'Université de Californie).

Chaque bactériologiste hospitalier a l'occasion d'être confronté avec des souches "aberrantes" : nous ne connaissons bien qu'une centaine de germes, parce qu'ils sont pathogènes, mais il y a des centaines de milliers de germes dans la nature.

Les souches dites aberrantes ne le sont souvent en fait que parce qu'on n'a pas étudié assez de leurs caractères. En outre, toutes les anciennes "classifications" sont trop rigides, puisque la notion "d'espè-

ces" n'a pas de définition scientifique en bactériologie et ignorent à peu près complètement la physiologie et la biochimie du gène bactérien.

Les théories de l'information montrent qu'il faut un minimum de 40 caractères pour obtenir une classification valable. Cela n'est pas encore de pratique courante, si bien que l'on ne caractérise pas un certain nombre de germes que l'on dit "aberrants" ou "inclassables".

Les caractères qui vont être indiqués ci-dessous sont classiques, mais il ne faut pas oublier qu'il pourrait y en avoir d'autres et que certains germes peuvent être d'authentiques Listeria, mais avoir des caractéristiques de "montres" et échapper à ces quelques caractères, pris comme base de définition.

LISTERIA MONOCYTOGENES est un petit bacille trapu, Gram positif, de 0,5 à 2 µ dans les cultures jeunes, appartenant classifiquement à la famille des Actinomycetaceae, et est classé dans le Bergey's Manual dans la famille des Corynbacteriaceae.

Le germe est aéro-anaérobie. Il se cultive sur les milieux nutritifs ordinaires, mais assez pauvrement et se cultive mieux sur milieux enrichis: sang, sérum et surtout glucose. Sur gélose au sang, les colonies sont de petite taille et s'entourent d'un halo d'hémolyse. Le délai de culture peut être de plusieurs jours.

L'existence de formes L (PATOCKA et SUCHANOVA), obtenues par culture sur des milieux additionnés de Pénicilline ou de Glycine, est encore assez incertaine.

Listeria monocytogènes est mobile à 20° et beaucoup moins à 37°. Ce caractère est très important et permet de différencier le germe de diphtérimorphes voisins (Erysipelothrix et Corynebacterium).

Le germe peut être isolé de l'oeil, d'une plèvre, d'un ganglion, du liquide amniotique, des lochies, du liquide céphalo-rachidien et aussi du sang.

Listeria monocytogenes possède une catalase, ce qui serait un phénomène assez banal si, de tous les germes aérobies, les bactéries "lactiques" dans lesquelles entrent les streptocoques (classification non admise par PREVOT) n'en possédaient pas, de même qu'ils ne possèdent pas de cytochrome-oxydase. L'absence de catalase chez les streptocoques peut aider le bactériologiste pour différencier Listeria et une variété de streptocoques.

Listeria monocytogenes hydrolyse rapidement l'esculine : 3 germes classiques possèdent cette propriété ; ce sont, à part L.M., les streptocoques D et Klebsiella. En fait, cette propriété mériterait d'être étudiée de nouveau, car on trouve assez souvent des germes inclassables qui la possèdent.

Les autres caractères biochimiques sont assez restreints : il réduit, certes, le bleu de méthylène, mais il n'attaque ni les protéines, ni les nitrates, ni l'urée, et il ne produit ni indole, ni H_2S. L'ensemble de ces propriétés permet son identification classique et sa différenciation de Erysipelothrix et de Corynebacterium cutis commune.

Le diagnostic de Listériose est essentiellement bactériologique et il est étonnant qu'il ne soit pas plus souvent fait.

Aucun milieu hautement sélectif n'a été mis en évidence et, dans certains produits polymicrobiens, le germe est extrêmement difficile à isoler.

Cependant, deux méthodes peuvent être utilisées pour faciliter l'isolement : l'enrichissement à 4° ; à cette température, contrairement à de nombreuses bactéries, Listeria monocytogenes est capable de cultiver ; et la culture en bouillon au tellurite de potassium, milieu qui limite la pousse des germes

associés.

Pratiquement, le diagnostic différentiel se pose avec quelques autres bactéries Gram positif :

- Corynebactéries aérobies ;

- Erysipelothrix rhusiopathiae (ou bacille du rouget de porc) ;

- certains streptocoques ou bactéries "lactiques" ;

- et certains bacillus ; mais là, le problème est en général facile à résoudre.

En conclusion, la mobilité à 20°, la présence de catalase, l'hydrolyse de l'esculine, l'inoculation à la cornée du lapin ou du cobaye (test d'Anton) provoquant en 48 heures une conjonctivite suppurée que les autres germes ne produisent pas, sont les caractères essentiels dont la positivité permet le diagnostic de Listeria, toutefois à la condition que la culture n'ait pas plus de quelques heures.

Le pouvoir pathogène expérimental de Listeria monocytogenes est à la base du test d'Anton, si important pour son diagnostic. Sa virulence est variable avec la souche utilisée et avec l'animal d'expérience.

Chez le lapin, l'ingestion d'une culture de germes ne provoque aucun trouble, mais l'inoculation en sous-cutané, en intra-veineux ou par voie conjonctivale entraîne des lésions assez spécifiques. L'injection intra-veineuse d'une dilution au cinquième d'une culture de virulence moyenne entraîne la mort en 3 à 5 jours. A l'autopsie, l'on rencontre, au niveau du foie, de la rate et des surrénales hypertrophiées, des nodules nécrotiques qui contiennent de nombreux germes. Les reins sont congestifs et il existe parfois un épanchement péricardique. Si le lapin ne meurt pas au 4me-7me jour, l'on constate

une mononucléose sanguine qui lui a valu sa dénomination.

En sous-cutanée, l'évolution est lente et l'animal guérit. L'infection se manifeste par une hyperleucocytose avec mononucléose.

La voie conjonctivale est utilisée pour le diagnostic, par ANTON en 1934 et reprise par PONS et JULIANELLE en 1939.

Chez la souris, l'injection intra-péritonéale de 1/10 à 1/1.000 de millilitre de culture tue l'animal en 4 à 8 jours, et à l'examen il existe dans le foie et la rate les mêmes nodules trouvés chez le lapin.

ANTON s'est servi de cobaye pour expérimenter le test qui porte son nom. L'on dépose une goutte de culture ou, mieux encore, l'on frictionne la paupière retournée. En 24 ou 48 heures, apparaît une conjonctivite avec larmoiement et des sécrétions purulentes qui durent trois semaines. Elles entraînent successivement : hypopion, iritis, opacification et ulcération de la cornée.

SEELIGER a montré que la femelle gestante est plus réceptive à l'infection listérienne.

Chez la poule, l'injection intraveineuse d'une culture de Listeria monocytogenes entraîne anorexie, diarrhée, cyanose de la crête, puis cécité et coma mortel. A l'autopsie, les lésions les plus caractéristiques intéressent le coeur et le péricarde : péricardite séro-fibrineuse et nodules intra-myocardiques.

SEROLOGIE

La constitution antigénique des Listeria est complexe ; elle a été étudiée par SEELIGER et PATERSON.

Quand le germe est mobile et flagellé, il existe des antigènes H., flagellaires et des antigènes O, somatiques.

Les antigènes O comprennent cinq facteurs : I, II, III, IV et V ; le facteur III est caractéristique d'espèce.

Les antigènes H comprennent quatre facteurs : A, B, C et D. B est caractéristique d'espèce et les autres sont caractéristiques de type.

Les formules antigéniques rencontrées chez les germes isolés aux divers endroits de la planète ont permis de classer les Listeria en quatre groupes sérologiques ou sérotypes ; le quatrième groupe est subdivisé en deux sous-types IVa et IVb, dont les constitutions sont indiquées ci-dessous :

SEROTYPES	ANTIGENES O	ANTIGENES H
I	I, II, (III)	A, (B)
II	I, II, (III)	(B), D
III	II, (III), IV	A, (B)
IV a	V a, (III), b	A, (B)
IV b	V a, (III), c	A, (B), C

Les facteurs ( ) sont inconstants.

En pratique, on ne rencontre que les sérotypes I et IV b. Le sérotype II n'a été retrouvé qu'une seule fois en Ecosse. Quant au sérotype III, SEELIGER pense qu'il n'existe pas.

Il est intéressant de noter que ce sont les mêmes sérotypes que l'on retrouve chez l'homme et chez l'animal.

D'après DONKERVOET, il existerait 5 ou 6 sous-types de IV, différant par des antigènes somatiques nouveaux.

De nombreuses méthodes ont été proposées pour le sérodiagnostic, mais il existe des réactions croisées avec d'autres germes Gram positif, tels que Staphylococcus aureus, Streptococcus focalis (Entérocoque) et certaines Corynebactéries saprophytes.

La séro-agglutination des germes et la réaction de déviation du complément peuvent servir pour le sérotypage d'une souche mise en présence d'un sérum spécifique et pour la mise en évidence des anticorps chez un individu infecté. SEELIGER exige, pour l'agglutination, un taux de 1/320 ou l'augmentation de 2 dilutions à 2 examens successifs ; et, pour la réaction de déviation du complément, un taux de 1/5 ou 1/10.

Nous avons vu qu'il existait des réactions croisées, donnant des réponses faussement positives ; de même, le sérodiagnostic est souvent négatif chez des malades atteints de Listériose bactériologiquement prouvée. Il n'est donc utilisé que pour le diagnostic rétrospectif chez les femmes qui présentent des avortements à répétition ou des accouchements de mort-nés.

Il a été pratiqué des réactions cutanées à la listérine.

SCHULTZ, puis SWORD et PICKETT ont montré qu'il existait des bactériophages (tempérés), spécifiques des différentes espèces de Listeria. Une classification lysotypique des Listeria est donc en cours d'étude.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Dès leur découverte, observées chez l'animal, puis chez l'homme, les infections listériennes ont posé des problèmes épidémiologiques. En ce domaine, si nos connaissances se complètent peu à peu, de nombreux points restent encore obscurs.

La Listériose est connue sur les cinq continents, aussi bien dans les régions froides ou tempérées que dans les pays chauds. Le germe fut découvert eu Australie, puis il fut connu en Europe, en Afrique, en Amérique du Nord et en Amérique latine. Enfin, ITO, en 1959, relate le premier cas de méningite à Listeria au Japon.

Le réservoir, habituellement incriminé est l'animal malade ou porteur sain. Toutes les espèces animales peuvent être atteintes. Ce fait, associé à la relative résistance du germe, explique la diffusion géographique de cette infection. L'on a découvert des Listérioses chez plus de trente espèces animales, sauvages ou domestiques, appartenant à toutes les branches zoologiques. Nous reviendrons sur le fait que certains insectes peuvent être vecteurs de l'affection (sans pour cela affirmer qu'ils sont eux-mêmes atteints).

L'infection listérienne se manifeste de manière différente suivant les espèces :

- Chez les mammifères (tels que les bovins et les ovins), il s'agit en général d'une atteinte neuro-méningée. De nombreux cas d'encéphalite furent décrits chez les moutons. La femelle pleine avorte :

le germe fourmille dans le foetus et les annexes.

- Un syndrome septicémique est la forme la plus habituelle chez les volatiles.

Tout comme les animaux, l'homme peut être atteint de formes inapparentes : BOJSEN-MOLLER a retrouvé des Listeria monocytogenes dans les selles de 54 sujets "sains". De toute évidence, le rôle de ces "porteurs sains" est capital dans la diffusion de la Listériose.

La contamination de l'animal sain par l'animal se fait grossièrement, comme celle de l'homme par l'animal ou par un autre homme. Nous n'envisagerons que ces dernières.

- Le contact direct avec un animal infecté est, sans doute, le mode de transmission le plus fréquent. La notion de professions exposées est connue depuis longtemps. De nombreux cas de Listériose furent relevés parmi les éleveurs, les bergers, les chasseurs, les bouchers, etc..., et les vétérinaires, tel celui qui, après avoir pratiqué l'évacuation de l'utérus d'une vache malade, fut atteint d'une éruption purulente de l'avant-bras droit, puis d'une septicémie à Listeria.

Parmi les employés d'abattoirs, les porteurs de germes décelés par BOJSEN-MOLLER sont nombreux.

- La contamination par contact direct avec des animaux sauvages ou domestiques est très souvent bien difficile à mettre en évidence, et il faut admettre qu'il existe une voie indirecte.

L'homme s'infecte :

. soit par les excréments, urines, animaux mort-nés et délivrés ;

. soit par les produits alimentaires (viandes, oeufs, fromages, lait non pasteurisé, etc...),

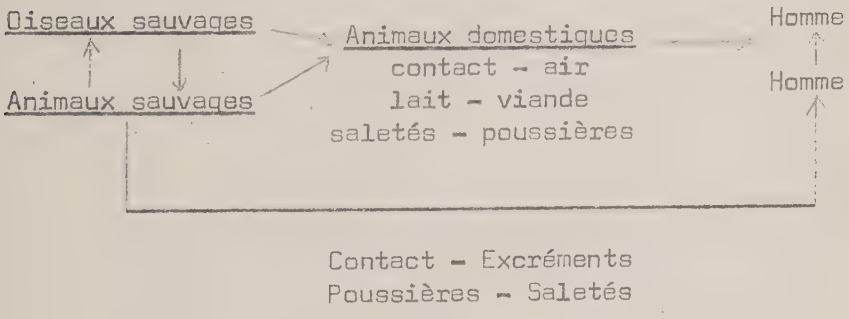
. ou soit par les poussières, la paille, etc..., elles-mêmes souillées par les animaux.

La résistance relative de Listeria monocytogenes lui permet de survivre longtemps dans le sol et elle a été retrouvée dans de nombreux prélèvements (SEELIGER).

Un autre mode de contamination indirecte est représenté par le rôle que jouent certains insectes, tels que les Ixodes (Ixodes ricinus), qui peuvent transmettre l'infection d'un animal à l'homme ou à un autre animal.

La contamination inter-humaine est certaine. MENCIKOVE rapporte le cas d'une femme-médecin enceinte de six semaines qui, après avoir fait l'accouchement d'un enfant atteint de Listériose, mit au monde un enfant qui mourut, lui aussi, de Listériose. Quelques épidémies furent décrites dans des maternités. Un autre exemple fait poser le problème de la contamination vénérienne : Listeria monocytogenes fut retrouvé simultanément chez une femme qui faisait des avortements à répétition et dans les cultures du sperme de son mari.

Le schéma suivant, emprunté à SEELIGER, résume les différentes voies suivies par la Listeria :



Les portes d'entrée de Listeria monocytogenes dans l'organisme humain sont encore hypothétiques et sont déduites des différents modes de contamination. Toutes les muqueuses peuvent être pénétrées : l'ingestion de viande ou de lait provenant d'un animal

malade èntraîne une infection inapparente ou une maladie ; les cas de porteurs sains découverts dans les abattoirs impliquent que Listeria peut être transmise par voie aérienne (rhino-pharynx, arbre trachéo-bronchique) ; la contamination vénérienne a été démontrée ; enfin, l'oeil est utilisé par l'épreuve d'Anton.

De nombreux auteurs insistent sur l'importance des facteurs favorisants, tels que les tares générales (éthylisme, diabète, etc...) et les viroses. Il est facile de démontrer la plus grande fréquence des cas de Listériose chez ces sujets. Il est incontestable que, chez les tarés, le pronostic est très assombri, mais ceci est vrai pour toutes les infections.

Ceci entraîne un corollaire : "Il faut penser plus particulièrement à Listeria monocytogenes devant une méningite chez un taré".

En ce qui concerne l'atteinte neuro-méningée, il semble que toutes les voies puissent être empruntées : la voie hématogène, qui est la plus fréquente, n'exclut pas la possibilité de la voie lymphatique (SEELIGER) et même de la voie nerveuse par les branches du trijumeau (SHIMIGN).

Listeria monocytogenes a été rendu responsable de la mononucléose infectieuse. Ceci n'est plus un problème et l'on ne peut mieux faire que de citer P. LEPINE : "L'accord paraît unanime, aujourd'hui, pour retirer du cadre de la mononucléose infectieuse les infections à Listeria monocytogenes, longtemps considéré comme agent étiologique et qui n'a rien à voir avec cette affection". Cependant, il reste qu'il existe une forme angineuse avec mononucléose, avec laquelle la mononucléose infectieuse a pu être confondue. L'étiologie de cette angine à fausses membranes avec monocytose sanguine peut être prouvée par l'isolement du germe qui, bactériologiquement, doit être différencié de Corynebacterium diphterica, lui aussi Gram positif.

Tous les auteurs insistent actuellement sur la fréquence de la listériose-infection qui ne se traduit que par une symptomatologie bâtarde, voire même sans aucune manifestation pathologique. La naissance d'un enfant infecté, alors que la mère n'a pas présenté d'infection, suggère la fréquence probablement élevée de la listériose inapparente.

Ce fait rend la listériose comparable à la toxoplasmose. Mais si, pour cette dernière, le diagnostic est possible grâce au dye-test de Sabin, nous ne possédons pour la listériose aucun test sérologique valable.

D'abord considérée comme maladie rurale, la listériose fut ensuite décrite chez les citadins. La diffusion par l'alimentation et la contamination inter-humaine font poser d'importants problèmes d'hygiène sociale et vétérinaire.

Si l'on a parlé d'une recrudescence actuelle des cas de listériose, il faut bien considérer, avec GRAY et KILLINGER entre autres, qu'il s'agit d'une meilleure connaissance des manifestations cliniques et des techniques bactériologiques et non pas d'une augmentation des cas de listériose dans l'absolu.

Tous ces problèmes épidémiologiques font de Listeria monocytogenes un germe à la mode et de la listériose une "zoonose d'avenir".

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Chez nos deux malades qui ont guéri de leur listériose méningée, nous ne possédons aucun document histologique.

Les connaissances actuelles sur l'anatomie pathologique des listérioses sont en grande partie tributaires des travaux de l'Ecole allemande, avec HAGEMAN, SIMON et BIENENGRABER.

L'infection listérienne peut atteindre tous les organes, mais du point de vue histologique deux sont particuliers : le foie et les surrénales. Le tropisme particulier du germe pour le système nerveux, le foie et le placenta est expliqué par VOLLAND, par la teneur élevée de ces organes en hyaluronidase. Ce n'est là qu'une hypothèse, mais elle est séduisante.

La listériose se manifeste par deux types de lésions : il s'agit soit de nodules listériens, soit de suppurations. Les premiers se rencontrent surtout au niveau des parenchymes, et les secondes au niveau des séreuses (méninges, conjonctives, plèvre).

Le nodule listérien ou listériome constitue l'unité histologique. Ses dimensions sont variables, en rapport avec son ancienneté, invisible à l'oeil nu (1/10 de millimètre) au début, puis grossit progressivement, pour atteindre un centimètre de diamètre ou plus. Il s'accroît, soit pas confluence avec des éléments voisins, soit en assurant son propre développement. Il est net, arrondi, facilement reconnaissable au sein du parenchyme normal.

Microscopiquement, le listériome se présente par un foyer de nécrose tissulaire, au sein duquel il est difficile de discerner les cellules réticulaires et les restes des tissus parenchymateux lysés. Fait caractéristique : il n'y a pas de polynucléaires. Des micro-abcès ont toutefois été décrits. A la périphérie, la réaction inflammatoire du système réticulo-endothélial explique l'abondance des histiocytes et des cellules réticulaires. Foyer de nécrose et réaction périfoculaire constituent l'aspect d'un granulome (terme, en fait, impropre, puisqu'il n'y a pas d'hyperplasie vasculaire granulomateuse). Au contact des histiocytes pathologiques, se produisent souvent des microthromboses dans les capillaires, ce qui accentue la dégénérescence cellulaire.

Sauf quelques variantes, la structure du nodule listérien est la même quel que soit l'organe atteint. Toutefois, au niveau du système nerveux, les lésions microscopiques sont assez particulières et diffèrent au niveau de l'encéphale et au niveau des méninges. Bien que l'atteinte clinique soit souvent associée, il nous faut les étudier séparément d'un point de vue anatomo-pathologique.

Les lésions méningées sont de deux types : exsudatives et granulomateuses, qui s'associent dans des proportions variables.

L'exsudation se traduit par de l'oedème, dans lequel flottent des hématies. Leur nombre peut être assez grand pour réaliser une forme hémorragique. Il y a habituellement peu de polynucléaires : ce fait est surprenant, puisque la leucocytose du liquide céphalo-rachidien est presque constante.

Dans la lepto-méninge, on trouve de petits nodules disséminés, en nombre plus ou moins important. Ils sont périvasculaires, voire péri-artériolaires, et siègent à la surface des circonvolutions ou dans les sillons. Les cellules adventicielles se multiplient, se mobilisent et forment des manchons, en même temps que se produit souvent une endothéliite.

Ces lésions méningées peuvent être diffuses. Les auteurs ont essayé de préciser la fréquence des diverses localisations, mais ils sont arrivés à des résultats différents ; ce serait la convexité pour SIMON, la base pour HIRASAWA et WALDMAN. A ce niveau, la présence des foyers expliquerait peut-être l'atteinte des nerfs crâniens (CHRIST), d'autant plus que les réactions inflammatoires spécifiques ou non peuvent s'étendre à l'origine des nerfs eux-mêmes (WALDMAN).

Au niveau de l'encéphale, les lésions sont différentes et variées. Il est classique de les étudier suivant leurs localisations et de les classer en deux types.

Au niveau du cortex et dans la paroi ventriculaire, ce sont de petites coulées de cellules mono et polynucléées. Ces coulées sont en continuité, soit avec l'infiltrat des nodules lepto-méningés, soit avec les expansions intra-cérébrales des vaisseaux méningés. Dans ce cas, la périvascularite est presque purement faite de mononucléaires.

Toujours selon LAUMONNIER et coll., l'on trouve, dans le centre ovale, les noyaux gris, les pédoncules ou la moelle, des foyers arrondis ou ovalaires de quelques millimètres de diamètre. A l'examen microscopique, trois aspects sont décrits ; il s'agit :

- soit de zones purement oedémateuses qui confèrent à la glie un aspect aréolaire ;

- soit d'un halo basophile qui circonscrit cette plaque d'oedème. Il est fait de quelques globules blancs et des vestiges cellulaires provenant des formations nerveuses ;

- enfin, soit d'un foyer inflammatoire mieux individualisé, avec afflux leucocytaire et destruction des fibrilles, qui peut aller jusqu'à l'aspect d'un véritable abcès avec liquéfaction centrale et présence de polynucléaires altérés.

Là encore, ces lésions foculaires nécrotiques peuvent être centrées par des vaisseaux qui prennent alors l'aspect d'une endothéliite microbienne. Au maximum, il se produit une nécrose de la paroi vasculaire. GAGNON a décrit des foyers plus évolués, avec phénomènes de nécrose vasculaire aiguë avec érythro- et leuco-diapédèse.

Du point de vue bactériologique, LAUMONIER et coll. ont retrouvé le germe 7 fois sur 7. Listeria monocytogenes est surtout extra-cellulaire, mais parfois intra-cellulaire, au sein des leucocytes polynucléés et mononucléés.

Au niveau des méninges, il se trouve soit dans les nodules lepto-méningés, soit entre les nodules, dans la couche profonde, vasculaire, de la dure-mère, soit dans les foyers corticaux.

Au niveau du tissu nerveux, ce sont les foyers périphériques avec infiltration cellulaire qui contiennent le plus de Listeria monocytogenes. Dans les plaques d'oedème pur, il n'y a pas de germe, sauf s'il existe, dès ce stade, des embols microbiens intra-capillaires.

Bref, toutes ces lésions seraient assez spécifiques pour que le diagnostic puisse être fait par l'anatomo-pathologiste.

TRAITEMENT

Le traitement d'une méningite purulente et, a fortiori, d'une méningite listérienne, ne peut souffrir de légèreté. Très résistant dans la nature, Listeria monocytogenes est remarquablement sensible aux antibiotiques. Pour être satisfaisante, l'antibiothérapie doit être bactéricide et doit passer en concentration suffisante la barrière méningée.

Nous n'avons pas pu faire l'étude quantitative pour tester le comportement des germes vis-à-vis des différents antibiotiques et sulfamides.

Devant un syndrome méningé associé à un syndrome infectieux, la ponction lombaire s'impose et l'extériorisation d'un liquide céphalo-rachidien purulent ou louche fait porter le diagnostic de méningite purulente. Ce n'est qu'après 3 ou 4 jours que le germe et sa sensibilité aux antibiotiques seront connus. On ne peut pas se permettre d'attendre de tels délais pour instituer un traitement polyvalent et massif.

L'injection intra-thécale de Framycétine (10mg) ou de Streptomycine (25 mg) est discutée et ne semble pas beaucoup changer les résultats.

Le traitement antibiotique par voie générale sera immédiatement entrepris, après les différents prélèvements de rigueur (hémoculture, gorge, urines, etc...).

THOMASSIN et coll. et R. BASTIN conseillent :

- la Pénicilline G en perfusion intra-veineuse

continue à la dose de 20 à 50 millions d'unités,

- et le Chloramphénicol per os, en intra-musculaire ou intra-veineuse, à raison de 2 à 3 grammes par jour.

A ces deux antibiotiques de base, il est bon d'adjoindre :

- soit la Colistine, à la dose de 6 à 10 millions d'unités, par voie intra-veineuse ou intra-musculaire ;

- soit les sulfamides : 10 à 20 cg/kg/jour, per os ou par voie intra-veineuse.

Le choix de ces antibiotiques est guidé par deux faits. Leur spectre d'activité intéresse la majeure partie des germes qui peuvent être responsables des méningites purulentes. De plus, ils franchissent bien la barrière méningée.

La diffusion de la Pénicilline est meilleure quand les méninges sont enflammées. La concentration intra-rachidienne augmente parallèlement aux doses utilisées : 1 unité par ml de liquide céphalo-rachidien par million d'unités intra-musculaires. Le Chloramphénicol, la Colistine et les Sulfamides passent bien la barrière méningée.

Au bout de quelques jours, la Listeria est identifiée et il est bon de rectifier le tir. Les plus récentes études (AUBERTIN, VIC-DUPONT et coll., SUREAU et coll.) ont démontré que, du point de vue bactéricide, l'association de choix est : Pénicilline - Streptomycine. Un tel traitement impose d'avoir, sur la clinique et la biologie, formellement éliminé une méningite tuberculeuse. De plus, nous avons signalé l'association possible des germes Listeria monocytogenes et Bacilles de Koch. La Streptomycine risquerait donc, à notre avis, de décapiter une méningite tuberculeuse associée, sans en permettre, ultérieurement, ni le diagnostic ni le traitement. L'éventail d'antibiotiques que nous possédons est si large qu'il nous semble que, à moins de circonstances parti-

culières, la Streptomycine doive être uniquement utilisée comme anti-bacillaire.

La Pénicilline est incontestablement le meilleur bactéricide vis-à-vis de Listeria : il reste un survivant pour mille avec une unité, et un survivant pour 10.000 avec 10 unités. Associée à la Streptomycine, le pourcentage des survivants ne dépasse pas un pour 10.000.

In vitro et d'un point de vue bactériostatique, les Tétracyclines et l'Erythromycine s'avèrent très actives, mais leur diffusion dans les méninges est insuffisante pour obtenir des doses bactéricides.

Les sulfamides conservent la faveur des différents auteurs, car ils franchissent la barrière méningée rapidement et leur action sur Listeria monocytogenes n'est pas négligeable. Ils ne sont pas dangereux si l'on respecte les contra-indications habituelles et si l'on assure une bonne diurèse.

Le traitement de choix des atteintes neuro-méningées de la listériose serait, pour certains, l'association de :

- Pénicilline G : 20 à 40 millions d'unités en perfusion veineuse continue.

- Streptomycine : 4 injections intra-musculaires de 0,25 à 0,50 g chacune.

- Et les sulfamides, tels que Sulfadiazine, Sulfamérazine, Sulfadimérazine, Sulfapyridine, ou les associations à des doses variables pour chacun d'eux.

Enfin, la Framycétine est, elle aussi, le plus souvent active et peut être utilisée par voie intra-rachidienne, de même que la Streptomycine, ce qui permet de diminuer les doses administrées par voie générale.

Récemment, SEELIGER, WEINGARTNER ont préconisé

l'Ampicilline dans les cas graves : VIC-DUPONT et coll. ont attiré l'attention sur la possibilité de l'emploi de la Gentamycine intra-musculaire, en cas d'intolérance à la Pénicilline, par exemple. Ces mêmes auteurs soulignent l'action antagoniste de l'association Pénicilline - Chloramphénicol.

La corticothérapie, lorsqu'elle est employée, l'est surtout pour améliorer la tolérance des perfusions prolongées que nécessite un tel traitement. On peut ainsi ajouter 50 ou 100 mg d'hémisuccinate d'Hydrocortisone, chaque jour, dans les perfusions.

En fait, ce qui importe surtout, c'est de frapper vite, fort et longtemps.

La durée du traitement est de trois semaines au minimum pour tous les auteurs et d'au moins une semaine après la fin des troubles cliniques. L'étude du liquide céphalo-rachidien n'est pas un critère assez formel de guérison pour en tenir compte. En effet, il est fréquent qu'après la guérison clinique complète, le taux des cellules et de l'albuminorachie reste anormalement élevé pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Les méthodes de réanimation respiratoire doivent souvent être mises en oeuvre. Les troubles de la conscience sont responsables d'encombrement des voies aériennes et nécessitent l'aspiration par tubage, voire par trachéotomie. Enfin, les troubles de la ventilation d'origine centrale sont l'indication d'une assistance respiratoire en milieu spécialisé. Nous n'avons heureusement pas eu ces problèmes avec nos deux malades.

C O N C L U S I O N S

Ces deux cas de méningite et de méningo-encéphalite à Listeria monocytogenes viennent se joindre aux quelques centaines d'autres déjà publiés.

Ils nous ont permis de rappeler la dissémination actuelle des Listérioses en pathologie humaine et animale, à tel point qu'elles posent un véritable problème d'hygiène sociale.

Son diagnostic ne peut être fait ni par la clinique, ni par la biologie, ni par la sérologie, mais il se fonde sur l'étude bactériologique du germe isolé du liquide céphalo-rachidien ou du sang. Le bactériologiste ne doit pas abdiquer devant un germe "aberrant" et multiplier l'analyse des caractères du germe.

Un traitement bien adapté aboutit actuellement à la guérison de la majorité des cas, dont le pronostic était autrefois effroyable, bien que certaines formes restent encore mortelles ou très handicapantes.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

M. DEPARIS

B I B L I O G R A P H I E

1 - ACAR J.F., DUVAL J., PEROL Y. et VERGEZ F.- Etude analytique des principales bactéries pathogènes.- Rev. Prat., 1967, T. XVII, n° 12 bis, p. 1165-1239.

2 - AUBERTIN E., DULONG de ROSNAY Ch., AUBERTIN J., VEAUX R., LATRILLE Y. et DURIEZ - Quelques aspects des Listérioses de l'adulte.- J. Méd. Bordeaux, 1964, 141, p. 1243-1260.

3 - AUBERTIN J. et coll.- Les Listérioses humaines.- J. Méd. Bordeaux, 1964, 141, p. 1753-1766.

4 - ATKINSON E.- Meningitis associated with Gram positive bacille of diphteroid type.- Med. J. Australia, 1917, 1, p. 115-118.

5 - BECK A.- A case of meningitis due to Listeria monocytogenes.- J. Clin. Path., 1961, 14, p. 512-514.

6 - BENAZET F.- Recherche sur le rôle de Listerella monocytogenes dans la mononucléose infectieuse.- Thèse méd. Lyon, 1945.

7 - BENAZET F., BONJEAN M., COLOBERT, SOHIER R.- Encéphalite listérienne suppurée avec liquide céphalo-rachidien clair et aseptique.- Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1957, 73, p. 11-16.

B - BENAZET F., SOHIER R., BONJEAN M.- Les encéphalites listériennes suppurées, formes rares de la Listériose humaine.- Presse Méd., 1957, 65, p. 2168-2170.

9 - BERTOYE A., GARIN J.P. et coll.- Les infections à Listeria monocytogenes de l'adulte. A propos de 9 observations de méningo-encéphalites listériennes.- Lyon méd., 1965 (1), p. 7-19.

10- BERTRAND L., ROUX J., SABORET P.- Listériose méningo-encéphalique mortelle après anastomose porto-cave.- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1964, 114 (6), p. 551-564.

11- BETZ A.- A propos de deux cas de méningite à Listeria au Luxembourg.- Bull. Soc. Luxembourg, 1959, 96, p. 7-12.

12- BIEGELEISEN J.Z.Jr.- Immunofluorescences techniques in retrospective diagnosis of human Listeriosis.- J. Bact., 1964, 87, p. 1257-1258.

13- BIESTER H.E. et SCHWARTE L.H.- Studies on Listerella infection in sheep.- J. Infect. Diseases, 1939, 64, p. 135-144.

14- BIESTER H.E. et SCHWARTE L.H.- Listerella infection in swine.- J. Am. Vet. Med. Assoc., 1940, 96, p. 339-342.

15- BIESTER H.E. et SCHWARTE L.H.- Bovine Listerellosis in Iowa with studies on a recovered case.- North Am. Vet., 1941, 22, p. 729-734.

16- BIGLAND C.H.- Canad. J. Comp. Med., 1950, 14, p. 319.

17- BOWERS H.J., ELSTON J.- Listeria meningitis report

of a case.- Amer. J. Clin. Path. Baltimore, 1959, 30, p. 5.

18- BULA S.- Thèse Lyon, 1964 (875).

19- BURDIN J.C., LAVERGNE E., DE SCHMITH J. et PETERS A.- Considérations à propos de 260 germes isolés de méningites suppurées.- Presse Méd., 1960, 68 (33), p. 1291-1292.

20- BURDIN J.C. et coll.- Listériose humaine. Considérations biologiques etépidémiologiques.- Sem. Hôp. Paris ; Sem. Méd., 1962, 38, 20, p. 772-775.

21- BURDIN J.C. et coll.- Les formes oculaires de la Listériose humaine.- Presse Méd., 1965, 73 (25), p. 1461-1464.

22- CAHILL K.M. et coll.- Listeria monocytogenes meningitis.- Arch. Int. Med., 1962, 110, p. 389-392.

23- COLE R.K.- Poultry Sc., 1941, 20, p. 28.

24- CORBINEAU J.P.- Contribution à l'étude de quelques problèmes posés par les infections humaines à Listeria monocytogenes. A propos d'un cas de méningite de l'enfant.- Thèse méd. Paris, 1961 (267).

25- COTONI L.- A propos des bactéries dénommées Listeria, rappel d'une observation ancienne de méningite chez l'homme.- Ann. Inst. Pasteur, 1942, 68, p. 92-95.

26- COULOMBIER G.- Un cas de méningite à Listeria monocytogenes chez un nouveau-né.- Les Listérioses humaines.- Thèse méd. Paris, 1955 (116).

27- COURTIEU A., BERTOYE A., LONGERAY C.- Ann. Inst. Pasteur, 1959, 97, p. 417-419.

28- COURTIEU A.L., DORCHE G., GOUJON J.P.- Fréquence de Listeria au Centre hospitalier de Saint-Etienne.- J. Méd. Lyon, 1967 (1114), p.157-171.

29- COUVREUR J.- La Listériose.- Vie Méd., 1963, 44, p. 135-138.

30- DEDIU S. et coll.- Meningo-encephalitis with Listeria monocytogenes.- Med. Int. (Bucur), 1964, 16, p. 871-879.

31- DEDRICK J.W.- Listeria meningitis, a report of eight cases.- Amer. J. Med. Sci., 1957, 233, p. 617-621.

32- DELORE P. et PELLET - A propos d'un cas de méningite à Listeria monocytogenes chez une femme de 81 ans.- Lyon Méd., 1960, 92, p. 1193-1197.

33- DESTAING F.- La Listériose humaine.- Presse Méd., 1963, 71, p. 1556-1558.

34- DIDISHEIM J.C., MEISSER B.- Méningo-encéphalite due à Listeria monocytogenes. A propos de deux cas chez les adultes.- Schw. Med. Wschr.,1963, 93, p. 783-786.

35- DONKER-VOET J. - Bull. Off. Int. Epiz., 1965, 64, p. 757-764.

36- DUFFY P.E., SASSIN J.F., SUMMERS et HERBERT LOURIE- Rhomboencephalitis due to Listeria monocytogenes. Neurology, 1964, 14, p. 1067-1072.

37- DUMONT J. et COTONI L.- Ann. Inst. Pasteur, 1921, 35, p. 625.

38- DUNCAN I.B. et coll.- Meningitis in an adult due to Listeria monocytogenes.- Canad. Med. Ass. J., 1962, 86, p. 329-330.

39- ECK H.- Encephalomyelitis listeriaca apostematosa. - Schw. Med. Wochs., 1957, 87, p. 210-214.

40- EIGLER J.O., WELLMAN W.E., ROOKE E.D., KEITH H. M. et SVIEN H.J.- Bacterial meningitis, general review (294 cases).- Proceedings Mayo Clinic, 1961, 36, p. 715-719.

41- EMILE J.- Listériose neuro-méningée de l'adulte.- Clinique, 1967, 62, 637, p. 715-719.

42- ENJALBERT L., BARDIER A. et COMBES B.- Quatre observations réunies de méningite à Listeria monocytogenes.- Presse Méd., 1957, 65, p.1667-1668.

43- ENJALBERT L., LARENG M.B., JEOFFRE A.- Actualités des Listérioses.- Rev. Méd. Toulouse, 1966, 6, p. 457-465.

44- EVREUX R.- Les Listérioses.- Rev. Hyg. Méd. Soc., 1962, 10, p. 586-602.

45- FAIVRE G., GAUCHER, GILGENKRAUTZ et CHERRIER - Formes méningées de la Listériose de l'adulte et désordres électrolytiques d'origine centrale.- Ann. Méd. Nancy, 1964, 3, p. 981-989.

46- FINEGOLD S.M., BRADLEY J.G., CAMPBELL M.K. et GREENBERG A.J.- La méningite à Listeria monocytogenes ; résumé de la littérature avec deux observations personnelles.- Arch. of Int. Med., 1954, 93, p. 515-527.

47- FIS P.- Contribution à l'étude des infections à

Listeria monocytogenes chez l'adulte.- Thèse Doct. Méd. Toulouse, 1961.

48- FORGEOT L., TRUCHE C., STAUB A. et LAMY R.- Premier cas de Listérellose animale observée en France.- Bull. Acad. Vét. France, 1941, 14, p. 195-197.

49- FREDERIKSEN W., CHEVITZ K.- An acute fatal case of Listeria meningo-encephalitis.- Ugeskr. Laeg., 1960, 122, p. 136-137.

50- GAGNON J., MARTINEAU B.- Méningo-encéphalite à Listeria monocytogenes. Présentation d'un cas.- Ann. Anat. Path., 1959, 4, p. 91-108.

51- GASCARD E., PELOUX Y., BERNARD D. et LEVY P.- Listériose méningée du vieillard.- Marseille Méd., 1967, 104 (12), p. 1051-1058.

52- GAUTIER J.- Les infections humaines à Listeria monocytogenes.- Rev. Prat., 1958, 8, p. 3481-3484.

53- GERBAUT P., HELLUY J.R., LORRAIN J., BURDIN J.C. et Melles A. PAUL et F. JEANNIN.- Méningites à Listeria monocytogenes.- Rev. Méd. de Nancy, 1960, 85, p. 560-564.

54- GILL D.A.- Circling disease : a meningo-encephalitis of sheep in New-Zealand. Notes on a new species of pathogenic organism.- Aust. Vet. J., 1938, 89, p. 258-270.

55- GILL D.A.- Ovine bacterial encephalitis (circling disease) and the bacterial genus Listerella.- Aust. Vet. J., 1937, 13, p. 46-56.

56- GIRARD K.F. et MURRAY E.D.G.- Listeria monocyto-

genes, germe pathogène chez l'homme et les animaux, et ses rapports avec la mononucléose infectieuse sous l'angle étiologique et immunologique.- Am. J. Med. Sc., 1951, 221, p.343-351.

57- GIROIRE M., CHARBONNEL A., VERCELLET P., LEMOUREUX P., BESANCON J. et BUREAU L.- Méningo-encéphalite due à Listeria monocytogenes.- J. Méd. Nantes, 1963, 3, p. 19-27.

58- GRAY M.L.- Epidemiological aspects of Listeriosis. - Am. J. Publ. Heth., 1963, 53, p. 554-563.

59- GRAY M.L. et KILLINGER A.H.- Listeria monocytogenes and listeric infection.- Bact. Rev., 1966, 30 (2), p. 309-382.

60- GRONDOOS J.A.- Listeria monocytogenes meningitis in an adult female.- Duodecim, 1966, 82,p.388-392.

61- GULLBERG S., JERNELIUS H., KAHLMETER O.- Trois cas de méningite à Listeria.- Svensk. Läk. Tidn., 1960, 57, p. 2117-2122.

62- HAAS W., WILHEIM R.- Beitrag zur Klinik und Therapie der Listeriose des Z.N.S. bein Menschen.- Münch. Med. Wschr., 1956, 98, p. 1741-1745.

63- HABS H.- On the technic of H agglutination in the diagnosis of Listeriosis.- Zbl. Bakt. (orig.), 1966, 201, o. 357-362.

64- HAMON Y.- Sur la nature des bactériocines produites par Listeria monocytogenes.- C. R. Acad. Sci. (Paris), 1966, 263, p. 198-200.

65- HANSMAN D. et coll.- A fatal case of Listeria septicoemia and meningitis.- Med. J. Aust.,

1962, 49, (2), p. 62-65.

66- HARDING J.W., BRUNTON G.B.- Listeria monocytogenes meningitis.- Lancet, 1962, 1, p. 484-486.

67- HARVIER P., LAVERGNE G.H. et CLAISSE R.- Infections humaines à Listeria monocytogenes.- Paris Médical, 1943, 19, p. 125-131.

68- HELD R.- Listeriose bei einer Katze.- Zentr. Bakteriol Parasitenk, 1958, 173, p. 486-495.

69- HOFFMANN N.A. et LENARZ C.- J. Amer. Vet. Med. Ass., 1942, 100, p. 340.

70- HORTNAGL W., KREPLER P.- Zur Listeria meningoencephalitis.- Wien. Klin. Wschr., 1955, 67, p. 796-797.

71- HULPHERS G.- Lefvernebros hos Kanin orsalaad/ af en ej Förnt beshrifven bakterie.- Swen. Vet. Tidshr., 1911, 16, p. 265-273.

72- HUMBERT G., DESPEIGNES J. et COTTON J.B.- Les méningites à Listeria monocytogenes de l'adulte. A propos de quatre observations.- J. Méd. Lyon, 1964, 45, p. 923-932.

73- ITO et coll.- Un cas de méningite à Listeria monocytogenes. Le premier cas rapporté d'infection humaine au Japon.- Jap. J. Microbiol., 1959, 3, p. 319-329.

74- JACOT B.- Contribution à l'étude des localisations cérébro-méningées de la Listériose. A propos de trois observations recueillies au C.H. de Nancy.- Thèse Méd. Nancy, 1959.

75- JANSEN J. et VAN DEN HURCK C.F. G.W.- Listerellose

bei der zeige Antonie van Leeuwenhoek.- J. Microbiol. Servl., 1943, 9, p. 104-106.

76- KINNON D. Mac, SWITHIBANK J.M.- Meningitis due to Listeria monocytogenes.- Lancet, 1961, 2, p. 516-517.

77- KISSEL P., RAUBER G., DEBRY G. et coll.- Formes méningées de la Listériose humaine. A propos de deux cas.- Rev. Méd. Nancy, 1960, 85, p. 551-560.

78- KRAGE P.- Listerella Infektion bei Fohlen.- Berl. Muench. Tierärz tl. Wschr., 1944, 34, p. 30-31.

79- LAPEYSONNIE L.- Listeria et Listérioses. Données récentes de biologie et d'épidémiologie.- Biol. Méd. 1959, 48, p. 99-109.

80- LAUMONIER R., ROBIN L.A., TAYOT J., NASSEF N. et FORTHOMME J.- L'anatomie pathologique des Listérioses humaines.- Arch. Anat. Path., 1962, 1, p. 7-18.

81- LEFEVRE A. et coll.- Infections à Listeria monocytogenes. Problèmes clinique et bactériologique au cours d'un cas de méningite.- Acta Clin. Belg. 1965, 20, p. 231-237.

82- L'HOTELIER M.- Contribution à l'étude des listérioses humaines à Listeria monocytogenes. A propos d'une vingtaine de cas.- Thèse Méd. Paris, 1963.

83- LIBRACH I.M., SETH R.K.- Human listerial meningitis.- Amer. J. Clin. Path., 1961, 14, p.193-195.

84- LILLEENGEN K.- Svensk. Vet. Tidskr., 1942, 56, p. 101.

85- LINE F.G., CHERRY W.B.- Meningitis due to Listeria monocytogenes : report of two cases.- J. Amer. Med. Ass., 1952, 148, 5, p. 366-369.

86- LINZENMEIER et SEELIGER - Zentralblatt für Bakterioparasit infek und hyg., 1954, p. 543-558.

87- LITVINOV N.A.- Sjorn. Trud. Leningrad nauch noissled.- Vet. Inst., 1963, 10, p. 175.

88- LUCAS A., BOULEY G., QUINCHON C., FRUGEAS C., GOURDON J. et R. et TOUCAS L.- Rec. Méd. Vét., 1955, 131, p. 151.

89- LUTZ A., GROOTEN O. et BERGER M.A.- Considérations à propos des germes isolés dans 309 cas de méningites suppurées.- Strasbourg Médical, 1963, 15, 8, p. 610-620.

90- MACCABE A.F.- Meningitis due to Listeria monocytogenes.- Scot. Med. J., 1961, 6, p. 199-202.

91- MACCHIAVELLO A.- Estudo de una cepa de Listerella monocytogenes aislade de rata.- Arquiv. Hig. Salud. Publ., 1942, 12, p. 105-108.

92- MACNAIR D.R. et coll.- Ampicillin in the treatment of Listeria monocytogenes meningitis.- Lancet, 1968, 1, p. 16-17.

93- MAGARD H. et BOIRON H.- A propos de la diffusion actuelle de la listériose.- Gaz. Méd. France, 1968, 75, 25, p. 4799-4805.

94- MARTIN R., SUREAU B., MILLET A. et Mme GUELIN-

RIMETZ - Soc. Méd. Hôp. Paris, 1947, p. 468-471.

95- MARTIN R., SUREAU B. et MARTIN L.- Quel est l'état actuel du problème de la méningite purulente ?- Cahiers Rev. Méd. Franç. 1961, 42, 5, p. 249-253.

96- MARTIN R., SUREAU B. et Mme VIAL - Soc. Hyg. Publ. et de Génie sanit.- Rapport du 7-5-1962.

97- MARTIN R., SUREAU B. et VIAL H.- Traitement des infections listériennes.- Vie Méd., 1962, 43, p. 1616-1626.

98- MARTIN R., SUREAU B. et Mme VIAL - Vie Méd., 1963, 44.

99- MEISSER B.- La listériose.- Méd. Hyg., Mars 1965, 678, p. 237-238.

100- MONNET P. et CHASSIGNOL - Diagnostic biologique de la Listériose humaine.- Lyon Méd., 1966, 48, 216, p. 1245-1271.

101- MORAILLON P. et YALCIN N.- Rec. Méd. Vét., 1967, 143, (8), p. 767-777.

102- MOZZICONACCI P. et GIARD F.- La méningite purulente traitée. Maladie modifiée. Problèmes nouveaux.- Masson, éd., 1961.

103- MURRAY E.G., WEGG R.A. et SWANN M.B.R.- J. Path. Bact., 1926, 29, p. 407-439.

104- NJOKU OBI AN et coll.- Serological evidence for the prevalence of listeriosis in Nigeria.- J. Trop. Med. Hyg., 1965, 68, p. 121-124.

105- NYFELDT A.- Etiologie de la mononucléose infectieuse.- C.R. Soc. Biol., 1929, 101, p. 590-591.

106- OSETOWSKA E.- Encephalitis of the brain stem in rabbits (on the possibility of histological diagnosis of listeriosis).- Acta Neuropath. (Berlin), 1963, 3, p. 82-85.

107- PALLASKE G.- Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., 1941, 57, p. 441.

108- PENEAU J.- Méningites à Listeria monocytogenes.- Thèse Méd. Paris, 1956 (242).

109- PIRIE J.H.H.- A new disease of veld rodents Tiger River Disease.- Public. S. Afric. Inst. Med. Res., 1927, 3, p. 163-186.

110- POISSON M.- Les Listérioses neuro-méningées.- Thèse Paris, 1967.

111- PORTER et HALE - Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1939, 17, 47.

112- POTEL J.- Weitere Untersuchungen über den Erreger der Granulomatis infanseptica.- Zentr. Bakteriol. Parasitenk. Abt. I, Orig., 1952, 159, p. 86-87.

113- POTEL J.- Zur Granulomatosis infanseptica.- Zentr. Bakteriol. Parasitenk. Abt. I, Orig., 1952, 158, p. 329-331.

114- POTEL J. et coll.- On the serology and immunobiology of listeriosis. I- The growth test.- Zbl. Bakt. (orig.), 1960, 180, p. 61-67.

115- POTEL J. et coll.- On the serology and immuno-

biology of listeriosis. II- Studies on fractions from Listeria monocytogenes and a haptene (allergen) for intracutaneous diagnosis of Listeria infection.- Zbl. Bakt. (Orig.), 1961, 182, p. 210-224.

116- QUELIN RIMETZ S.A.M.- Sur un cas de méningite humaine à Listerella monocytogenes.- Thèse Méd. Paris, 1947 (72).

117- RAPIN M., LISSAC J. et AUGUSTIN P.- Les méningites purulentes de l'adulte. Revue de 112 cas observés de 1947 à 1962.- Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1964, 115, 3, p. 223-241.

118- ROBIN L.A. et MAGARD H.- Ann. Inst. Pasteur, 1955, 88, p. 127.

119- ROBIN L.A., LAUMONNIER R., FLEURY J., MAGARD H., VAUDOUR P., GREEZE A., MENIBUS C. de et FORTHOMME.- Contribution à l'étude de la Listériose humaine. A propos de six nouveaux cas.- Presse Méd., 1960, 68, 44, p. 1617-1620.

120- ROBIN L.A. et MAGARD H.- Contribution au diagnostic bactériologique des méningites à Listeria monocytogenes.- Ann. Inst. Pasteur, 1960, 99, p. 905-915.

121- ROBIN L.A. et LEMELAND J.F.- A propos de 42 cas de listériose humaine. Recherche des causes favorisant l'infection.- Rev. Méd. Normande, 1967, 9 (9), p. 563-605.

122- SANCHEZ REBOLLEDO J.M. et coll.- A case of purulent meningitis caused by Listeria monocytogenes.- Bol. Med. Hosp. Infant. Mex., 1965, 22, p. 321-324.

123- SANDOW D.- On the serodiagnosis of listeriosis.-

Z. Med. Mikrobiol. Immun., 1966, 152, p. 342-352.

124- SARRACINO J.B. et coll.- A case of Listeria meningitis encountered during an epidemic of viral meningitis.- Milit. Med., 1963, 128, p. 787 à 791.

125- SCHIERZ G.- Studies on the serodiagnosis of Listeria infections in man. I- Agglutination test and complement fixation reaction.- Z. Med. Mikrobiol. Immun. 1966, 152, p. 159-168.

126- SCHIERZ G. et coll.- Studies on serodiagnosis of human Listeria infection. II- Production and use of a specific Listeria antigen.- Z. Med. Mikrobiol. Immun., 1966, 152, p. 300-310.

127- SEBREVILLA L.A. et coll.- Listeria monocytogenes meningitis as a complication steroid therapy.- B.N.Q., 1962, 13, p. 62-66.

128- SEDAILLAN, MOINECOURT ET MARAL - Soc. Méd. Hôp. Paris, 1948, p. 346-350.

129- SEELIGER H.R.P. et LINZENMEIER - Etude sérologique des souches de Listeria monocytogenes isolées en France.- Ann. Inst. Pasteur, 1955, 88, 1, p. 127.

130- SEELIGER H.P.R.- Listeriosis.- Karger-Basel édit., New-York, 1961.

131- SEELIGER H.P.R.- An appraisal of Castellani's absorption test with special reference to its application in the serological diagnosis of human listeriosis.- Derm. Trop., 1962, 1, p. 40-44.

132- SEELIGER H.P.R. et coll.- Deutsch. Med. Woch., 1967, 9, 2, p. 1095-1097.

133- SLIVKO V.V.- Listeriosis.- Bull. Office Int. Epizoot., 1965, 64, p. 765-777.

134- STALDER H.- La listériose. Granulomatose infanseptique et méningo-encéphalite de l'adulte.- Schweis. Med. Wschr. 1967, 97, p. 1310-1314.

135- STAMATIN N., UNGUEREANU C., CONSTANTINESCU E., SOLNITZKY A. et VASILESCU E.- Infectia naturala cu Listeria monocytogenes la pastraval curcuben Salmo Iridens.- Anuar. Inst. Animal Pathol. Hyg. Bucuresti, 1957, I, p. 163-180.

136- SUREAU B. et coll.- Les Listérioses dans la pathologie humaine actuelle.- Gaz. Méd. France, 1968, 75, 7, 1391-1400.

137- TERRASSE J. et coll.- Les Listérioses méningées de l'adulte. A propos de deux cas.- Lyon Méditer. Méd., 1967, 3, (3), p. 17-25.

138- THIBAUT P., Mme DESPIERRE, JOUBERT L., OUDAR J., HUMON R. et ARNAL W.- Rec. Méd. Vét., 1963, 114, p. 517.

139- THIBAUT P.- Cours magistral Inst. Pasteur, 1964.

140- THIBAULT P.- Listériose et vibriose.- Gaz. Méd. Fr., 1966, 73, 19, p. 3647-3662.

141- THIODET J., FOURRIER A., BABEAU P., CABANEL C. et PASCAL - Aspects statistiques, cliniques et évolutifs de 140 cas de méningites purulentes aiguës.- Algérie Méd., 1959, 63, 7, p. 649-656.

142- THOMASSIN N., BAROIS Melle A. et RAPIN M.- Traitement des méningites purulentes.- Rev. Prat. 1965, 15, 30, p. 3927-3947.

143- THYSS M.- A propos de cinq cas récents de Listériose humaine septicémique et méningo-encéphalitique.- Grenoble Méd., 1966, 4, (9), p. 397-403.

144- VEERMERSH G.- Thèse Lille, 1963, n° 93.

145- VERLIAC F., FROTTIER J., TURPIN J.C., KREISEL-MAIER G.- Complication des méningites purulentes : les paralysies périphériques tardives.- Rev. Prat., 1967, 17, 18, p. 2589-2597.

146- VIALLIER J., LENGLET J.P., TOLOT F.- Listeria et Listérioses. Valeur sémiologique de Listeria monocytogenes chez l'adulte.- J. Méd. Lyon, 1968, 49 (1147), p. 1239-1253.

147- VIC-DUPONT F., VACHON F., EMILE Y., AMSTUTZ P., COUCAUD J.P., DUVAL Y. et POISSON M.- Listériose neuro-méningés (A propos de six observations).- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1967, 118 (4), p. 333-348.

148- VIC-DUPONT F., EMILE J., BAZIN C., POISSON M., MICHAUD M. et CHRISTOL D.- Listérioses neuro-méningées de l'adulte. A propos de 15 observations.- Presse Méd., 1969, 77, p. 155-158.

149- VOILQUE G.- Contribution à l'étude des infections humaines à Listeria monocytogenes, à propos de cinq cas récents.- Thèse Doct. Méd. Lyon, 1959.

150- WALTHER H.- Report on a case of meningo-encephalitis listeriose with recovery.- Z. Aerztl

fortbild (Jena), 1963, 57, p. 954-956.

151- WAREMBOURG H., JAILLARD J. et DUCATILLON P.- Méningo-encéphalite à Listeria. A propos d'un nouveau cas, avec localisation péricardique associée.- Lille Méd., 1966, 11, (1), p. 54-58.

152- WEINGARTNER et coll.- Deutsch. Med. Woch., 1967, 92, p. 1098-1104.

153- WELSHIMER H.J., WINGLEWISH L.G., RICHMOND B.S.- Listeriosis : summary of seven cases of Listeria meningitis.- J. Amer. Med. Ass., 1959, 171, p. 1319-1323.

154- WHITTY C.W.M. et MACAULAY J.D.- Listeria monocytogenes meningo-encephalitis in an adult.- Brit. Med. J., 1965, 1, p. 634-636.

155- WINBLAD S.- Studies of antibodies in human listeriosis. I- Antibodies in cases of bacteriogically verified human listeriosis.- Acta Path. Microbiol. Scand., 1963, 58, p. 123-132.

156- WINBLAD S.- Studies of antibodies in human listeriosis. II- Antibody titres in healthy people and patients of different categories.- Acta Path. Microbiol. Scand., 1963, 58, p. 133-140.

157- WRAMBY G.O.- On Listerella monocytogenes bacteriologi och om forekomst av Listerella infection hos djur.- Scand. Vet. Tidskr., 1944, 34, p. 278-290.

158- Les Listérioses humaines.- Horizons méd., Juin 1957, (143), p. 3-8.